

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**NEOPLASMAS ÓSSEOS
E OSTEOPATIA HIPERTRÓFICA EM CÃES**

TESE DE DOUTORADO

Maria Elisa Trost

**Santa Maria, RS, Brasil
2013**

**NEOPLASMAS ÓSSEOS
E OSTEOPATIA HIPERTRÓFICA EM CÃES**

Maria Elisa Trost

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em
Medicina Veterinária, Área de Concentração em Patologia Veterinária, da
Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a
obtenção do grau de
Doutor em Medicina Veterinária

Orientador: Prof^ª. Glaucia Denise Kommers

**Santa Maria, RS, Brasil
2013**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Trost, Maria Elisa
Neoplasmas ósseos e osteopatia hipertrófica em cães /
Maria Elisa Trost.-2013.
75 p.; 30cm

Orientador: Glaucia Denise Kommers
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Rurais, Programa de Pós-
Graduação em Medicina Veterinária, RS, 2013

1. Neoplasmas ósseos primários 2. Metástases ósseas 3.
Osteopatia hipertrófica 4. Patologia óssea 5. Doenças de
cães I. Kommers, Glaucia Denise II. Título.

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Rurais
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado

**NEOPLASMAS ÓSSEOS
E OSTEOPATIA HIPERTRÓFICA EM CÃES**

elaborada por
Maria Elisa Trost

como requisito parcial para obtenção do grau de
Doutor em Medicina Veterinária

COMISSÃO EXAMINADORA:

Glaucia Denise Kommers, PhD
(Presidente/Orientador)

Luiz Francisco Irigoyen Conrado, PhD (UFSM)

Cristina Gevehr Fernandes, Dra (UFPel)

Eliza Simone Viégas Sallis, Dra (UFPel)

Margarida Buss Raffi, Dra (UFPel)

Santa Maria, 19 de fevereiro de 2013

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria

NEOPLASMAS ÓSSEOS E OSTEOPATIA HIPERTRÓFICA EM CÃES

AUTORA: MARIA ELISA TROST

ORIENTADORA: GLAUCIA DENISE KOMMERS

Local e data da Defesa: Santa Maria, 19 de fevereiro de 2013.

Esta tese envolveu o estudo de três grupos de neoplasmas que afetam os ossos de cães (neoplasmas ósseos primários, metástases ósseas e neoplasmas multicêntricos com envolvimento ósseo) e uma alteração óssea, muitas vezes paraneoplásica, conhecida como osteopatia hipertrófica. O estudo dos neoplasmas ósseos primários envolveu aspectos epidemiológicos e patológicos importantes para o diagnóstico deste grupo de tumores, com ênfase nos osteossarcomas. Foi realizado de forma retrospectiva, compreendendo um período de 22 anos. Foram analisados laudos de casos de biópsias e necropsias de cães recebidos no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV-UFSM). Dos 90 neoplasmas ósseos primários diagnosticados neste período, 89 eram malignos, sendo os osteossarcomas os mais prevalentes (86,7%). Em relação aos osteossarcomas, a maioria dos casos ocorreu em cães de raças grandes e gigantes e entre seis e 10 anos de idade. Os neoplasmas envolvendo o esqueleto apendicular predominaram e foram 3,5 vezes mais prevalentes nos membros anteriores que nos posteriores. O subtipo histológico predominante foi o osteoblástico. Para o estudo dos neoplasmas que compreenderam o segundo e o terceiro grupos, ou seja, neoplasmas com metástases ósseas ou o envolvimento ósseo em neoplasmas multicêntricos, foi realizado um estudo prospectivo durante um período de três anos. Neste período, cães provenientes do serviço de necropsias do LPV-UFSM foram avaliados. O esqueleto de 110 cães portadores de 118 neoplasmas malignos de diferentes origens foi examinado em busca de lesões ósseas. Foram encontrados vinte e um casos de metástases ou neoplasmas multicêntricos com envolvimento ósseo (19,1%). Em geral, as lesões ósseas afetaram mais as fêmeas. No entanto, quando os neoplasmas originados na glândula mamária foram desconsiderados, a distribuição dos casos de acordo com o sexo foi muito semelhante. Foram afetados cães com idade média de 9 anos e de diferentes raças. A glândula mamária foi a origem da maioria dos tumores que metastatizaram para os ossos, seguida do sistema músculo-esquelético e respiratório. A maioria das metástases foi detectada macroscopicamente e ocorreu em múltiplos ossos. Entretanto, em 23% dos casos as metástases só puderam ser observadas microscopicamente. Dentre os ossos afetados, vértebras e úmero foram os mais frequentemente acometidos. Paralelamente foram estudados, de forma retrospectiva, sete casos de osteopatia hipertrófica diagnosticados em um período de 11 anos no LPV-UFSM. Os cães afetados apresentavam sinais clínicos indicativos de envolvimento ósseo e lesões macroscópicas principalmente nos ossos longos dos membros. As lesões consistiram de neo-formação óssea periosteal, detectada em exame radiográfico, na inspeção óssea durante a necropsia e, com grande nível de detalhamento, em espécimes ósseos macerados. A proliferação óssea observada era parcialmente circunferencial e ocorreu principalmente na diáfise dos ossos longos. Era constituída por trabéculas ósseas de tamanho e espessura irregulares que estavam dispostas de forma perpendicular ao córtex ósseo original. Em todos os casos, as lesões de osteopatia hipertrófica foram associadas a neoplasmas pulmonares (primários ou metastáticos). Em dois dos sete casos, as metástases pulmonares eram de sarcomas ósseos e, em um caso, havia um osteossarcoma primário pulmonar (extraesquelético).

Palavras chave: Neoplasmas ósseos primários. Metástases ósseas. Osteopatia hipertrófica. Patologia óssea. Doenças de cães.

ABSTRACT

Doctoral Thesis
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria

BONE NEOPLASMS AND HYPERTROPHIC OSTEOPATHY IN DOGS

AUTHOR: MARIA ELISA TROST

ADVISER: GLAUCIA DENISE KOMMERS

Santa Maria, February 19th, 2013.

This doctoral thesis involved the study of three groups of neoplasms that affect bones of dogs (primary bone neoplasms, bone metastases, and multicentric neoplasms with bone involvement) and a bone lesion, often paraneoplastic, known as hypertrophic osteopathy. The study of primary bone neoplasms covered important pathological and epidemiological aspects for the diagnosis of this group of tumors, with emphasis on osteosarcomas. It was retrospectively performed, covering a period of 22 years. Reports of biopsy and necropsy cases of dogs received at the Laboratório de Patologia Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (LPV-UFSM) were analyzed. Out of the 90 primary bone neoplasms diagnosed in this period, 89 were malignant. Osteosarcoma was the most prevalent (86.7%) neoplasm. Regarding osteosarcomas, most cases occurred in large and giant breed dogs, between six and 10 years of age. The neoplasms predominantly involved the appendicular skeleton and were 3.5 times more prevalent in the forelimbs than in the hindlimbs. The predominant histologic subtype was the osteoblastic. For the study of neoplasms that comprise the second and third groups, i.e., neoplasms with bone metastases or with bone involvement by multicentric neoplasms, a prospective study was conducted over a period of three years. The skeleton of 110 dogs, with 118 malignant neoplasms of different origins received in the necropsy service of the LPV-UFSM were examined for bone lesions. Twenty-one cases of bone metastases or bone involvement by multicentric neoplasms (19.1%) were detected. In general, the bone lesions affected more female dogs. However, when mammary gland neoplasms were not considered, the distribution of cases according to the sex was very similar. The mean age was 9-years-old and dogs of different breeds were affected. The mammary gland was the primary site of most bone metastases, followed by neoplasms of the musculoskeletal and respiratory systems. Most metastases were observed grossly and occurred in multiple bones. However, in 23% of the cases metastases could only be observed microscopically. Vertebrae and humerus were the most frequently affected bones. Simultaneously, seven cases of hypertrophic osteopathy, diagnosed in a period of 11 years at the LPV-UFSM, were retrospectively and prospectively studied. Affected dogs had clinical signs of bone involvement and lesions mainly in the long bones of the limbs. The lesions consisted of periosteal bone neoformation, detected on radiographs, bone inspection during necropsy, and with great level of detail, in macerated bone specimens. The bone proliferation was partially circumferential and occurred mainly in the diaphysis of long bones. It consisted of bone trabeculae of irregular size and thickness, which were arranged perpendicularly to the original cortical bone. In all cases, the lesions of hypertrophic osteopathy were associated with lung neoplasms (primary or metastatic). In two of the seven cases, the lung metastases were of primary bone sarcomas and, in one case, there was a primary lung osteosarcoma (extra-skeletal).

Key words: Primary bone neoplasms. Bone metastases. Hypertrophic osteopathy. Bone pathology. Diseases of dogs.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	8
2.1 Neoplasmas ósseos primários em cães	8
2.2 Neoplasmas ósseos metastáticos em cães	12
2.3 Neoplasmas multicêntricos com envolvimento ósseo em cães.....	15
2.4 Osteopatia hipertrófica em cães	16
3 ARTIGO 1 - Primary bone neoplasms in dogs: 90 cases	18
4 ARTIGO 2 - Occurrence of metastatic neoplasms to bone and multicentric neoplasms with skeletal involvement in dogs.....	26
5 ARTIGO 3 - Osteopatia hipertrófica em sete cães	54
6 DISCUSSÃO	61
7 CONCLUSÕES.....	64
8 REFERÊNCIAS.....	65
9 APÊNDICES	69

1 INTRODUÇÃO

Neoplasmas ósseos em geral ocorrem infreqüentemente em cães. No entanto exigem atenção especial do clínico e do patologista uma vez que, na maioria dos casos, estão associados a mau prognóstico e sobrevida curta após a confirmação diagnóstica (THOMPSON; POOL, 2002).

O osso é constituído por uma variedade de tecidos mesenquimais os quais podem sofrer transformações neoplásicas diversas, bem como abrigar metástases provenientes de diferentes tumores (THOMPSON; POOL, 2002).

Em cães, os neoplasmas ósseos primários são considerados muito mais comuns que as metástases ósseas (THOMPSON; POOL, 2002). Neoplasmas ósseos primários malignos são muito mais prevalentes que os benignos, sendo osteossarcoma o neoplasma ósseo primário mais freqüentemente diagnosticado na espécie (MISDORP, 1980; DORFMAN et al. 2002; THOMPSON; POOL, 2002; THOMPSON, 2007).

Aspectos como idade, raça, local anatômico da lesão, evolução clínica e aparência radiográfica da alteração óssea são cruciais para um diagnóstico preciso (DERNELL et al., 2001; MEHL et al., 2001; THOMPSON; POOL, 2002). A confirmação diagnóstica, no entanto, depende da avaliação histológica de amostras representativas obtidas através de biópsia, amputação e/ou necropsia.

O diagnóstico de neoplasmas ósseos primários em cães deve ser o mais acurado possível, uma vez que implica em decisões clínico-terapêuticas radicais como remoção cirúrgica de grandes porções de tecido, amputação de membros e quimioterapia agressiva (THOMPSON; POOL, 2002).

Em humanos, metástases ósseas são comuns e freqüentemente associadas a mau prognóstico e à diminuição da sobrevida em pacientes com câncer (VIRK; LIEBERMAN, 2007). Em animais domésticos elas são consideradas incomuns e desta forma, os estudos completos e detalhados sobre essa condição são escassos, na maioria dos casos se restringindo à descrição de casos isolados. Dessa forma as características epidemiológicas e clínico-patológicas das metástases ósseas em cães têm sido pouco documentadas e a real prevalência desta condição é pouco conhecida (THOMPSON; POOL, 2002; THOMPSON, 2007).

Apesar da possível existência de uma diferença real entre a alta frequência de metástases ósseas em humanos e a baixa frequência descrita em animais domésticos, acredita-se que o número de metástases ósseas em animais seja subestimado e que estas sejam mais comuns do que aparentam ser (BRODEY et al., 1966; THOMPSON; POOL, 2002). Nesse contexto, a pesquisa detalhada de metástases ósseas em cães é importante e pode contribuir para o estudo comparativo de metástases ósseas em cães e em outras espécies animais.

Osteopatia hipertrófica (OH), uma alteração óssea periosteal de natureza proliferativa paraneoplásica é muitas vezes associada à ocorrência de neoplasmas intra-torácicos primários ou metastáticos. (JAFFE, 1958; BRODEY; RISER, 1969; BRODEY, 1979; THOMPSON, 2007). Em uma pequena parcela de cães com metástases pulmonares de osteossarcomas essa alteração óssea tem sido descrita (BRODEY; RISER, 1969). As lesões ósseas são caracterizadas por neo-formação óssea periosteal circunferencial, principalmente ao longo da diáfise de ossos longos e é facilmente identificada ao exame clínico, radiológico e durante a necropsia (BRODEY; RISER, 1969; BRODEY, 1979; THOMPSON, 2007).

Este trabalho visou abordar os aspectos epidemiológicos e clínico-patológicos importantes para o diagnóstico macroscópico e histológico acurado, de neoplasmas ósseos primários e do envolvimento ósseo por neoplasmas metastáticos ou multicêntricos. O estudo detalhado de casos de metástases ósseas incluiu, além desses aspectos, a elaboração de um protocolo sistemático de avaliação de metástases ósseas. Além das lesões ósseas neoplásicas primárias e metastáticas, foi conduzido um estudo paralelo avaliando um grupo de cães necropsiados no LPV-UFSM e que apresentavam osteopatia hipertrófica secundária a neoplasmas de diferentes origens.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neoplasmas ósseos podem ser divididos em três grandes grupos: (1) tumores originados no osso (tumores ósseos primários), (2) metástases distantes de neoplasmas malignos (metástases ósseas) e (3) tumores de tecidos moles que invadem o osso através de extensão local (COOLEY; WATERS, 1997). O presente estudo abrange os dois primeiros grupos além de uma categoria adicional, que inclui neoplasmas multicêntricos nos quais ocorre envolvimento ósseo. Paralelamente, foi também estudada a osteopatia hipertrófica, uma síndrome paraneoplásica com manifestações ósseas, que ocorre de forma isolada principalmente em cães com neoplasmas intratorácicos primários e metastáticos, incluindo neoplasmas ósseos primários, como osteossarcoma.

2.1 Neoplasmas ósseos primários em cães

Neoplasmas ósseos primários são relativamente frequentes em cães, no entanto, apresentam prevalência considerada baixa quando comparados a neoplasmas originados em outros órgãos (MISDORP, 1980; THOMPSON; POOL, 2002).

Neoplasmas ósseos primários podem se originar em qualquer tecido mesenquimal presente no osso incluindo tecido ósseo, cartilaginoso, fibroso, adiposo e tecido vascular (THOMPSON; POOL, 2002; THOMPSON, 2007).

O sistema de classificação de neoplasmas primários e lesões tumor-símile em animais domésticos é baseado no sistema utilizado pela Organização Mundial da Saúde para a classificação dos tumores ósseos em animais e é apresentado no Quadro 1 (SLAYTER et al., 1994). Essa classificação se propõe a agrupar os tumores de acordo com as características morfológicas das células neoplásicas, natureza da matriz predominante que elas produzem e com a localização anatômica dos tumores (THOMPSON; POOL, 2002; THOMPSON, 2007).

Quadro 1 - Classificação histológica de tumores e lesões tumor-símile dos ossos*

I. Tumores benignos	
<ul style="list-style-type: none"> A. Osteoma B. Fibroma ossificante C. Mixoma mandibular D. Osteocondroma E. Osteocondromatose felina F. Condroma G. Hemangioma 	
II. Tumores malignos	
A. Centrais <ul style="list-style-type: none"> 1. Osteossarcoma <ul style="list-style-type: none"> a. pouco diferenciado b. osteoblástico <ul style="list-style-type: none"> - não-produtivo - produtivo c. condroblástico d. fibroblástico e. telangiectásico f. tipo células gigantes 2. Condrossarcoma 3. Fibrossarcoma 4. Hemangiossarcoma 5. Tumor ósseo de células gigantes 6. Tumor ósseo multilobular 	C. Tumores articulares <ul style="list-style-type: none"> 1. Sarcoma sinovial
B. Periféricos <ul style="list-style-type: none"> 1. Condrossarcoma periosteal 2. Fibrossarcoma periosteal 3. Fibrossarcoma maxilar (cães) 4. Osteossarcoma periosteal 5. Osteossarcoma parosteal 	D. Miscelâneas <ul style="list-style-type: none"> 1. Lipossarcoma 2. Mesenquimoma maligno 3. Outros
E. Tumores da medula óssea	
<ul style="list-style-type: none"> 1. Mieloma 2. Linfoma maligno 	
III. Lesões tumor-símile	
<ul style="list-style-type: none"> A. Displasia fibrosa B. Cisto ósseo solitário C. Cisto ósseo justacortical D. Cisto epidermoide da falange E. Miosite ossificante 	

*Classificação histológica internacional de tumores dos animais domésticos da Organização Mundial da Saúde (SLAYTER et al., 1994).

Em cães, ao contrário do que é visto em outras espécies animais domésticas e em humanos, os neoplasmas ósseos malignos são muito mais prevalentes que os benignos (MISDORP, 1980; DORFMAN et al., 2002; THOMPSON; POOL, 2002; THOMPSON, 2007). Osteossarcoma é o neoplasma ósseo primário mais comum, correspondendo a cerca de 85% de todos os tumores malignos originados do esqueleto e a até 5% de todos os neoplasmas da espécie. Condrossarcomas, fibrossarcomas e hemangiossarcomas também ocorrem, porém com menor frequência (DERNELL et al., 2001; EGENVALL et al., 2007).

Osteossarcomas (OSA) são neoplasmas heterogêneos quanto à localização, apresentação radiológica, subtipos histológicos, locais de metástases, progressão e resposta ao tratamento (SELVARAJAH; KIRPENSTEIJN, 2010).

Em geral são neoplasmas agressivos, com invasão e destruição óssea local e alto potencial metastático (EGENVALL et al., 2007; SELVARAJAH; KIRPENSTEIJN, 2010). As metástases ocorrem principalmente para os pulmões, porém podem envolver ossos distantes, linfonodos regionais e outros tecidos moles (COOLEY; WATERS, 1997; THOMPSON; POOL, 2002; SELVARAJAH; KIRPENSTEIJN, 2010). Em muitos casos, as metástases pulmonares estão presentes antes mesmo que o tumor primário seja diagnosticado (LOUKOPOULOS; ROBINSON, 2007).

Existem poucos estudos publicados que correlacionam estatisticamente dados como raça, idade e sexo com os dados da população geral, portanto, as taxas de incidência acuradas são presumidas (JONGEWARD, 1985). Apesar disso, algumas considerações importantes podem ser feitas.

OSA classicamente é um tumor de raças grandes ou gigantes (DERNELL et al., 2001). Cães Rottweiler, Dogue Alemão, Galgo Inglês (Greyhound), São Bernardo, Dobermann Pinscher, Setter Irlandês, Pastor Alemão e Golden Retriever parecem estar sob maior risco, enquanto que, cães de raça mista têm um baixo risco para o desenvolvimento de OSA, provavelmente porque a maioria deles tende a ser de médio e pequeno porte (BRODEY, 1979; DERNELL et al., 2001; THOMPSON; POOL, 2002; SELVARAJAH; KIRPENSTEIJN, 2010).

O diagnóstico ocorre, na maioria dos casos, em torno dos sete ou oito anos de idade, porém, a faixa etária dos cães afetados pode ser muito ampla, com casos descritos em cães muito jovens (THOMPSON; POOL, 2002). Quanto ao sexo, há evidências de que os machos sejam mais afetados que as fêmeas (JONGEWARD, 1985; DERNELL et al., 2001; SELVARAJAH; KIRPENSTEIJN, 2010).

A etiologia do OSA canino é desconhecida na maioria dos casos (DERNELL et al., 2001). Existem teorias e/ou estudos concretos que associam o desenvolvimento de neoplasmas ósseos primários, especialmente no esqueleto apendicular, à sobrecarga de peso, pequenos traumas locais repetidos, utilização de dispositivos metálicos para fixação de fraturas (como pinos, por exemplo) e radiação (BRODEY, 1979; RU et al., 1998; DERNELL et al., 2001).

O esqueleto apendicular é afetado três ou quatro vezes mais que o esqueleto axial e os membros anteriores são mais afetados que os membros posteriores (DERNELL et al., 2001; THOMPSON; POOL, 2002). Os tumores ocorrem principalmente na metáfise distal do rádio, na metáfise proximal do úmero, extremidade distal da tíbia e porção proximal do fêmur, nessa ordem de prevalência. OSA distal às articulações do carpo e tarso são relativamente raros em cães (DERNELL et al., 2001; THOMPSON; POOL, 2002).

O diagnóstico presuntivo de tumores ósseos primários em cães envolve aspectos como idade, raça, local anatômico e aspecto radiográfico da lesão. O diagnóstico definitivo requer o exame histológico de amostras obtidas através de biópsia, amputação e/ou necropsia (DERNELL et al., 2001; MEHL et al., 2001; THOMPSON; POOL, 2002). O padrão ouro para o diagnóstico histopatológico de osteossarcomas está baseado na identificação da matriz osteoide formada pelas células neoplásicas (SELVARAJAH; KIRPENSTEIJN, 2010). Apesar do aspecto histológico dos OSA variar grandemente, a produção de osteoide e/ou osso tumoral pelos osteoblastos malignos é um fator comum (THOMPSON, 2007). Adicionalmente, os OSA podem conter cartilagem neoplásica e tecido fibroso (MISDORP, 1980). Critérios histológicos adicionais são utilizados para a subclassificação dos diferentes tipos de OSA e estão resumidos no Quadro 2.

O diagnóstico preciso de OSA é importante, uma vez que, implica em decisões terapêuticas radicais como a amputação de membros. Embora exista um artigo que relata casos de regressão espontânea de OSAs e, ao longo dos anos, apesar de terem ocorrido avanços na terapia da doença, a amputação continua sendo o tratamento padrão para casos de osteossarcoma apendicular e mesmo com a terapia o período de sobrevida é considerado curto (MEHL et al., 2001; THOMPSON; POOL, 2002; SELVARAJAH; KIRPENSTEIJN, 2010).

Quadro 2 - Critérios histológicos para a subclassificação dos osteossarcomas em cães.

Classificação	Características histológicas
OSA osteoblástico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Células com características de osteoblastos anaplásicos ▪ Dependendo da quantidade de matriz osteoide identificada, é subclassificado em produtivo, moderadamente produtivo ou não-produtivo
OSA condroblástico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Células neoplásicas produzem diretamente tanto matriz osteoide quanto condroide ▪ Na maioria dos casos não é possível estabelecer uma separação exata entre os dois tipos de matriz
OSA fibroblástico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Células neoplásicas fusiformes que podem se assemelhar às células dos fibrossarcomas ▪ Matriz osteoide ou formação de espículas ósseas entre as células neoplásicas, esparsas nas lesões iniciais e abundantes em neoplasmas em estágio avançado
OSA telangiectásico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Áreas sólidas de proliferação de células neoplásicas pleomórficas misturadas a espaços preenchidos por sangue delimitados por células tumorais, de origem não endotelial ▪ Esparsas espículas de matriz osteoide entre as células neoplásicas
OSA tipo células gigantes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lembram OSA osteoblásticos não-produtivos ▪ Em algumas áreas do neoplasma há predomínio de células gigantes, que devem ser diferenciadas das células vistas no tumor ósseo de células gigantes

Baseado em THOMPSON; POOL, 2002 e THOMPSON, 2007.

2.2 Neoplasmas ósseos metastáticos em cães

Neoplasmas ósseos metastáticos são definidos como neoplasmas focais ou multifocais que se originaram de neoplasmas primários de tecidos moles, através de metástases hematógenas, como depósitos metastáticos verdadeiros (GOEDEGEBUURE, 1979; WELLER et al., 1979; THOMPSON; POOL, 2002).

Metástases ósseas são associadas a mau prognóstico e à diminuição da sobrevida em pacientes com câncer (VIRK; LIEBERMAN, 2007). Em humanos, as metástases ósseas provavelmente sejam tão frequentes quanto às metástases para pulmão e fígado e são observadas em cerca de 70% dos pacientes que morrem de câncer e são submetidos à necropsia (JAFFE, 1958; GOEDEGEBUURE, 1979; ADLER, 2000; THOMPSON; POOL, 2002). Apesar de que, virtualmente qualquer tumor maligno possa metastatizar para o osso, os carcinomas de mama, próstata, pulmão, rim e tireoide correspondem a aproximadamente 80% das metástases na espécie (RICCIO et al., 2007).

Em cães, as metástases ósseas são consideradas incomuns e muito menos frequentes que os neoplasmas ósseos primários (THOMPSON; POOL, 2002; CHUN; LORIMIER, 2003). No entanto, raramente o esqueleto de animais com neoplasmas malignos extra-esqueléticos é detalhadamente examinado, tanto por métodos radiológicos como durante a necropsia. Dessa forma, apesar da possível existência de uma diferença real entre a frequência de metástases ósseas em humanos e animais domésticos, metástases ósseas em animais provavelmente sejam mais comuns do que aparentam ser (BRODEY et al., 1966; THOMPSON; POOL, 2002).

Quando comparados a cães com neoplasmas ósseos primários, os cães com neoplasmas ósseos metastáticos pertencem a um grupo muito mais heterogêneo de animais, isto é, tendem a ser mais velhos e parece não haver predileção por raça ou tamanho (BRODEY et al., 1966; COOLEY; WATERS, 1998; THOMPSON; POOL, 2002).

Nos estudos disponíveis em cães, a prevalência do diagnóstico de metástases ósseas varia conforme a metodologia utilizada. Em um estudo envolvendo carcinomas metastáticos de origens variadas, metástases ósseas foram encontradas em 5,8% dos cães através de exame citológico ou histológico dos locais de lesão (COOLEY; WATERS, 1998). Em outro estudo, foram encontradas metástases macroscópicas em 11,4% dos 209 cães com neoplasmas malignos de origem variada submetidos a exame completo do esqueleto durante a necropsia (GOEDEGEBUURE, 1979).

Cães com metástases ósseas manifestam sinais clínicos que variam de acordo com o osso envolvido, mas que, na maioria dos casos, incluem claudicação, paresia progressiva e fraturas patológicas (COOLEY; WATERS, 1998).

O diagnóstico clínico de lesões metastáticas ósseas é um desafio. Em muitos casos é impossível fazer a distinção entre um neoplasma ósseo primário e uma metástase óssea baseando-se apenas no aspecto radiográfico da lesão, especialmente em casos de metástases ósseas solitárias (WELLER et al., 1979; ADLER, 2000).

O diagnóstico definitivo requer exame citológico e/ou histopatológico, embora, em alguns casos não seja possível obter uma indicação confiável do tecido de origem e, frequentemente somente os locais dos ossos em que foram demonstradas alterações radiográficas são examinados na necropsia (LEE-PARRITZ; LAMB, 1988; THOMPSON; POOL, 2002).

Em cães, tanto os carcinomas quanto os sarcomas podem metastatizar para os ossos, porém, as metástases de carcinomas são consideradas mais frequentes (GOEDEBUURE, 1979). Os tumores que mais desenvolvem metástases ósseas estão localizados na glândula mamária, pulmão, fígado, próstata, tireoide e ovário. No entanto, carcinomas e sarcomas metastáticos oriundos de uma ampla variedade de órgãos têm sido detectados no esqueleto (GOEDEBUURE, 1979; WELLER et al., 1979; LEE-PARRITZ; LAMB, 1988; THOMPSON; POOL, 2002; KIM et al., 2009).

Existem diferenças importantes na oncologia comparada de cães e humanos no que diz respeito a metástases ósseas. A maioria dos pesquisadores concorda que os neoplasmas mamários são os responsáveis pela maioria das metástases ósseas em mulheres. O cão é a única outra espécie em que metástases ósseas de carcinoma mamário têm sido descritas, no entanto há descrição de poucos casos (MISDORP; DEN HERDER, 1966). A incidência descrita para as metástases ósseas dos tumores de mama em cadelas é menor que 10%, enquanto que em mulheres pode chegar a 70% (OWEN, 1967).

A frequência do envolvimento ósseo em cadelas com carcinoma mamário é considerada baixa quando comparada a frequência relatada em mulheres. No entanto, deve-se levar em conta que, frequentemente, cadelas com neoplasmas mamários são submetidas à eutanásia antes que o estágio terminal da doença seja alcançado. Acredita-se que, devido a este fato, a metástase óssea não tenha sido completada (MISDORP; DEN HERDER, 1966; OWEN, 1967).

Outra diferença interessante é que os carcinomas prostáticos são bastante incomuns em cães (OWEN, 1967; LEE-PARRITZ; LAMB, 1988). Além disso, estimativas indicam que a ocorrência de metástases ósseas deste tipo de neoplasma varia entre 20 a 41% nos cães, enquanto que nos humanos as porcentagens variam de 50 a 70% dos casos (LEE-PARRITZ; LAMB, 1988). Da mesma forma, tumores primários de pulmão, tireoide e rim são outros exemplos de tumores que frequentemente metastatizam para os ossos em humanos, mas são incomuns em cães (OWEN, 1967; LEE-PARRITZ; LAMB, 1988).

Acredita-se que as metástases ósseas ocorram por via hematogena (LEE-PARRITZ; LAMB, 1988). As células tumorais transportadas por esta via localizam-se nos sinusoides da medula óssea e a partir daí podem ser disseminadas nos espaços medulares da camada esponjosa do osso, circundar as trabéculas e eventualmente invadir o córtex por extensão ao sistema de canais do osso compacto (WELLER et al., 1979).

Os locais mais frequentes de metástases ósseas são as costelas, esterno, vértebras e ossos longos proximais (úmero e fêmur). Esses locais parecem ser afetados com maior frequência porque contém medula óssea com suprimento sanguíneo rico (GOEDEBUURE, 1979; LEE-PARRITZ; LAMB, 1988; THOMPSON; POOL, 2002). Assim como em humanos, as metástases ósseas distais às articulações do joelho e cotovelo são incomuns (COOLEY; WATERS, 1998; ADLER, 2000; THOMPSON; POOL, 2002).

2.3 Neoplasmas multicêntricos com envolvimento ósseo em cães

Alguns neoplasmas, podem ser originados tanto a partir de tecidos mesenquimais contidos nos ossos, bem como em tecidos moles extra-esqueléticos. Dessa forma, muitas vezes, na presença de um foco neoplásico intra-ósseo, pode ser impossível determinar se trata-se de um neoplasma ósseo primário ou de uma metástase óssea (THOMPSON, 2007). Adicionalmente em muitos casos os neoplasmas podem ocorrer de forma multicêntrica, isto é, envolvendo simultaneamente múltiplos órgãos, inclusive o esqueleto (THOMPSON, 2007).

Hemangiossarcomas são exemplos claros dessa situação. Ocorrem mais frequentemente no baço, fígado, pulmão e aurícula direita de cães (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002; FLORES et al., 2012). No entanto, raramente são originados a partir do tecido vascular intra-ósseo (sob a forma de neoplasmas ósseos primários) e, em muitos casos, ocorrem de forma multicêntrica, envolvendo inclusive os ossos (THOMPSON; POOL, 2002; HIKADA et al., 2006). Dessa forma, em alguns casos de tumores em múltiplos locais é impossível determinar se as lesões ósseas são primárias ou secundárias (THOMPSON; POOL, 2002). Há controvérsias sobre quando um hemangiossarcoma em cães apresenta origem multicêntrica e quando há um neoplasma com múltiplas metástases (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002).

Outros neoplasmas comumente observados na forma multicêntrica em cães e que eventualmente podem envolver os ossos são os linfomas (JACOBS et al., 2002), neoplasmas histiocíticos como sarcoma histiocítico disseminado (HENDRICK et al., 1998), e o mieloma múltiplo, dentre outros (JACOBS et al., 2002).

2.4 Osteopatia hipertrófica em cães

Metástases pulmonares de osteossarcomas podem levar ao desenvolvimento de osteopatia hipertrófica, uma síndrome (muitas vezes paraneoplásica) caracterizada por neoformação óssea periosteal difusa ao longo da diáfise e metáfise de certos ossos (JAFFE, 1958; BRODEY; RISER, 1969; BRODEY, 1979; THOMPSON, 2007).

Além de metástases pulmonares de osteossarcomas, a condição é também associada a outros neoplasmas pulmonares metastáticos ou primários (SEILER, 1979; LIPTAK et al., 2004). Em cães, OH tem sido também associada a uma série de doenças intra e extra-torácicas não neoplásicas como lesões inflamatórias crônicas e também com neoplasmas do sistema genito-urinário (LIPTAK et al., 2004; CHIANG et al., 2007; DUNN et al., 2007; THOMPSON, 2007).

Em um estudo de 41 cães submetidos a tratamento cirúrgico para OSA, 12 apresentaram lesões de osteopatia hipertrófica e em todos eles foram detectadas metástases pulmonares (BRODEY; RISER, 1969).

A doença foi descrita pela primeira vez em humanos no final do século XIX (GOLDSTRAW; WALBAUM, 1976), porém, até hoje não tem patogênese clara (LIPTAK et al., 2004). É também conhecida como osteopatia pulmonar hipertrófica, acropaquia óssea, doença de Marie e osteoartropatia hipertófica. A última denominação é usada para designar a doença em humanos devido ao frequente envolvimento articular, o que não ocorre nos cães, nos quais a lesão se concentra nos ossos (LIPTAK et al., 2004).

A patogênese da OH é um tanto obscura, no entanto, o aumento do fluxo sanguíneo nos membros é um achado consistente (BRODEY; RISER, 1969; THOMPSON, 2007). Várias hipóteses têm sido propostas incluindo hipóxia, “shunts” arteriovenosos, mecanismos neurogênicos e humorais, porém nenhum deles explica completamente as observações clínicas (GOLDSTRAW; WALBAUM, 1976; THOMPSON, 2007).

A teoria mais aceita é a teoria neurogênica, na qual os impulsos originados das lesões torácicas viajam, via nervo vago, até o tronco encefálico e iniciam um reflexo de vasodilatação nos membros, tanto por meios humorais quanto neurogênicos. A validade desta teoria reside no fato de que, as lesões regridem em alguns animais submetido à vagotomia (THOMPSON, 2007). A teoria hormonal sugere que alguns tumores produzem substâncias similares a hormônios ou toxinas capazes de estimular o neocrescimento periosteal (GOLDSTRAW; WALBAUM, 1976).

A proliferação óssea periosteal normalmente está confinada ao esqueleto apendicular e, no cão, ocorre principalmente nos ossos rádio, ulna, tibia, metacarpo e metatarso (LIPTAK et al., 2004; THOMPSON, 2007). Ao exame macroscópico, esses ossos têm a superfície irregular, porosa ou com aspecto que lembra um coral. Em muitos casos, as alterações são melhor observadas no exame radiográfico e em espécimes de osso macerado (THOMPSON, 2007).

Na maioria dos casos as lesões são bilaterais e simétricas, ocorrendo nos quatro membros, no entanto, em alguns cães apenas um membro é afetado e nestes casos são observados distúrbios vasculares. O osso novo pode ser depositado com rapidez extraordinária e a espessura do córtex pode ser duplicada em poucas semanas (THOMPSON, 2007; WEISBRODE, 2007).

As alterações histológicas iniciais consistem de hiperemia, edema e proliferação de tecido conjuntivo altamente vascularizado no periósteo, associado a leve infiltrado linfoplasmocítico. Posteriormente, os osteoblastos depositam matriz osteoide sobre o osso cortical pré-existente e, à medida que a lesão progride, ocorre a formação de novas trabéculas ósseas com orientação perpendicular (em paliçada) ao córtex ósseo original (THOMPSON, 2007; WEISBRODE, 2007).

Embora progressivas, as lesões da OH regridem se a lesão primária for removida. No entanto, a ressecção cirúrgica raramente é realizada em cães devido ao mau prognóstico associado às metástases que normalmente induzem a OH (LIPTAK et al., 2004; THOMPSON, 2007; WEISBRODE, 2007). É possível também que alguns casos leves de OH sejam perdidos devido a exame clínico ou de necropsia incompletos (THOMPSON, 2007).

3 ARTIGO 1 - Primary bone neoplasms in dogs: 90 cases

Maria Elisa Trost, Glaucia D. Kommers, Corrie C. Brown, Claudio S. L. Barros, Luiz Francisco Irigoyen, Rafael A. Fighera, Maria Andréia Inkelmann e Taiara Müller da Silva

(Artigo publicado na revista **Pesquisa Veterinária Brasileira**)

Pesq. Vet. Bras. 32(12):1329-1335, dezembro 2012

Primary bone neoplasms in dogs: 90 cases¹

Maria E. Trost², Glaucia D. Kommers^{3*}, Corrie C. Brown⁴, Claudio S.L. Barros³, Luiz F. Irigoyen³, Rafael A. Figuera³, Maria A. Inkelmann² and Taiara M. da Silva⁵

ABSTRACT. Trost M.E., Kommers G.D., Brown C.C., Barros C.S.L., Irigoyen L.F., Figuera R.A., Inkelmann M.A. & Silva T.M. 2012. **Primary bone neoplasms in dogs: 90 cases.** *Pesquisa Veterinária Brasileira* 32(12):1329-1335. Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil. E-mail: glaukommers@yahoo.com

A retrospective study of necropsy and biopsy cases of 90 primary bone tumors (89 malignant and one benign) in dogs received over a period of 22 years at the Laboratório de Patologia Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, was performed. Osteosarcoma was the most prevalent bone tumor, accounting for 86.7% of all malignant primary bone neoplasms diagnosed. Most cases occurred in dogs of large and giant breeds with ages between 6 and 10-years-old. The neoplasms involved mainly the appendicular skeleton, and were 3.5 times more prevalent in the forelimbs than in the hindlimbs. Osteoblastic osteosarcoma was the predominant histological subtype. Epidemiological and pathological findings of osteosarcomas are reported and discussed.

INDEX TERMS: Osteosarcoma, neoplasms, diseases of the skeletal system, oncology, dogs.

RESUMO.- [Neoplasmas ósseos primários em cães: 90 casos.] Através de um estudo retrospectivo dos casos de biópsias e necropsias de cães recebidos no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria, num período de 22 anos, constatou-se a ocorrência de 90 casos de neoplasmas ósseos primários, sendo 89 malignos e um benigno. Dentre os 89 neoplasmas ósseos malignos, osteossarcoma foi o mais prevalente, correspondendo a 86,7% de todos os neoplasmas ósseos diagnosticados na espécie. A maioria dos casos ocorreu em cães de raças grandes e gigantes e entre seis e 10 anos de idade. Os neoplasmas envolvendo o esqueleto apendicular predominaram e foram 3,5 vezes mais prevalentes nos membros anteriores que nos posteriores. O subtipo histológico predominante

foi o osteoblástico. Este estudo aborda os aspectos epidemiológicos e patológicos importantes para o diagnóstico de osteossarcomas.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Osteossarcoma, neoplasmas ósseos, neoplasias, oncologia, cães.

INTRODUCTION

In dogs, unlike what is seen in humans and in some other species of domestic animals, malignant bone neoplasms are much more prevalent than benign neoplasms (Brodey 1979, Misdorp 1980, Dorfman et al. 2002, Thompson & Pool 2002, Thompson 2007). Osteosarcoma (OS) is considered the most common primary bone neoplasm in dogs. However, chondrosarcomas, fibrosarcomas, hemangiosarcomas, among others, also occur but in much lower frequency (Dernell et al. 2001, Egenvall et al. 2007).

Clinical signs associated with primary bone neoplasms depend much more on the location than on the type of the neoplasm itself (Jongeward 1985). The main symptoms are local pain and swelling (Brodey 1979, Jongeward 1985). In advanced cases, lymph edema can occur distal to the tumor (Brodey 1979). The OS commonly exhibit very rapid growth and pathologic fractures may be present in lytic tumors (Brodey 1979).

Osteosarcomas are heterogeneous neoplasms regarding location, radiological presentation, histopathological subtypes, location of metastasis, progression, and response

¹ Received on September 17, 2012.

Accepted for publication on October 29, 2012.

Part of the Doctoral Thesis of the first author.

² Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Centro de Ciências Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Avenida Roraima 1000, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil.

³ Laboratório de Patologia Veterinária (LPV), Departamento de Patologia, UFSM, Avenida Roraima 1000, Santa Maria, RS. *Corresponding author: glaukommers@yahoo.com

⁴ Department of Veterinary Pathology, College of Veterinary Medicine, University of Georgia, 501 D.W. Brooks Drive, Athens, GA 30602-7388, USA.

⁵ Curso de Medicina Veterinária, CCR-UFSM, Santa Maria, RS. Bolsista PIBIC/CNPq.

to treatment (Selvarajah & Kirpensteijn 2010). Generally, they are aggressive tumors, with local bone destruction, invasion of adjacent soft tissues, and high metastatic potential (Dernell et al. 2001).

Classically, OS affects dogs of large and giant breeds (Owen 1967, Dernell et al. 2001). In most cases the diagnosis is made in dogs around 7 or 8-years-old (Thompson & Pool 2002). There is some evidence that males are more affected than females (Brodey & Riser 1969, Jongeward 1985, Dernell et al. 2001, Selvarajah & Kirpensteijn 2010).

The presumptive diagnosis of primary bone tumors in dogs involves several aspects such as age, breed, anatomical location, and radiological appearance of the lesion. Definitive diagnosis requires histological examination of samples obtained through biopsy, amputation or necropsy (Dernell et al. 2001, Mehl et al. 2001, Thompson & Pool 2002).

Accurate diagnosis of OS is important because it often involves radical therapeutic decisions (e.g. amputation of limbs). Over the years, some advances in the treatment of these tumors has occurred. However, amputation remains the standard treatment for appendicular OS cases, and even then, the prognosis is generally poor (Spodnick et al. 1992; Thompson & Pool 2002, Selvarajah & Kirpensteijn 2010). The aim of this paper is to report and discuss prevalence, epidemiological, and pathological characteristics of primary bone neoplasms, especially OS diagnosed in dogs at the Laboratório de Patologia Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (LPV-UFSM).

MATERIALS AND METHODS

The necropsy and biopsy files of the LPV-UFSM were retrospectively reviewed looking for cases of primary bone neoplasms in dogs. The period of time encompassed by this review was from 1990 through 2011 (22 years). Data retrieved from the files included age, breed, gender, anatomical location of the neoplasms, histological features and occurrence of metastasis in the necropsy cases.

Dogs with the breed specified in the protocols were classified by size according to the classification used by kennel clubs: a) dogs with less than 10 kg were classified as small, b) between 10 and 25 kg as medium, c) between 25 and 45 kg as large, and d) between 45 and 90 kg, as giant (Grandjean 2001). The classification of the neoplasms was based on the categories for the primary bone neoplasms used by the World Health Organization and adapted by Thompson & Pool (2002). The Osteosarcoma (OS) cases in which the histologic subclassification was not included in the protocols were classified by the observation of new histological sections stained with hematoxylin and eosin (HE), when paraffin blocks were available on the LPV-UFSM archives.

RESULTS

This series of primary bone neoplasms in dogs comprises 90 cases, 89 being malignant and one benign (chondroma of a rib). Forty-five cases were biopsy samples (which included amputated limbs and tumor masses) and accounted for 0.56% of 7,936 histopathological examinations in dogs during the studied period. In the same period of time, 5,114 dogs were necropsied and primary bone neoplasms were diagnosed in 45 cases (0.87%).

Within the malignant neoplasms, Osteosarcoma (OS) was the most prevalent histological subtype, with 78 cases diagnosed, which accounted for 86.7% of all malignant bone neoplasms observed in this study. Other malignant bone neoplasms diagnosed, in descending order of prevalence, were chondrosarcoma (five cases), hemangiosarcoma (two cases, one in a vertebra and the other one in the tibia), multilobular bone tumor (skull), giant cell bone tumor (head), fibrosarcoma (humerus) and maxillary fibrosarcoma (Fig.1), the last four with one case each. In the five diagnosed cases of chondrosarcoma, two were in the femur, one in the radius, one in the scapula, and one in a rib (Fig.2).

Due to the high prevalence of OS among primary bone neoplasms in this case series, only the epidemiological and pathological characteristics of OS are presented herein. The main results regarding the OS are summarized in Table 1.

The number of affected females and males was similar with a ratio of 1.08 males per affected female. In one case, the sex of the dog was unknown. The distribution of the



Fig.1. Maxillary fibrosarcoma, mixed breed dog. Enlargement of the left side of the maxillary bone with neoplastic invasion of the palate and adjacent soft tissues.

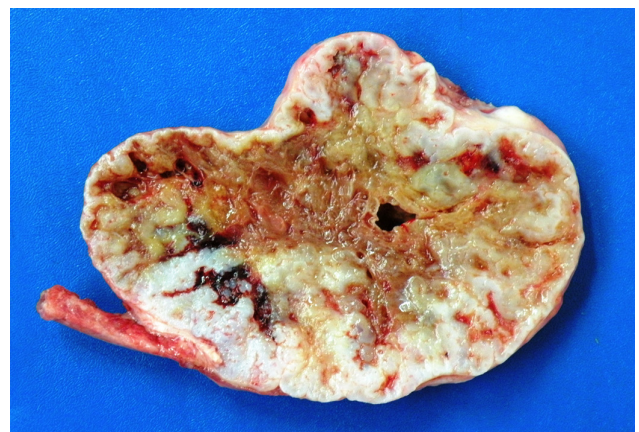


Fig.2. Chondrosarcoma, rib, dog, Boxer. The tumor mass involves and replaces an extensive portion of the rib. The mass is composed of multiple whitish cartilaginous nodules in the periphery and contains a large, soft, and pale yellow centrally located area.

Table 1. Epidemiological and pathological characterization of osteosarcomasin 78 dogs

Sex	Age (years)	Breed	Size*	Anatomical location	Histological type
M - 51%	Mean - 7.4	Mixed - 24%	Md - 5%	Ap - 79.5%	Osteoblastic- 44.9%
F - 48%		Pure - 76%	L - 40%	Ax - 19.2%	Telangiectatic- 10.2%
NA - 1%			G - 55%	Ap/Ax - 1.3%	Fibroblastic - 7.7%
					Chondroblastic - 7.7%
					Giant Cell - 6.4%
					NC - 23.0%

M = male, F = female, NA = not available. *From pure breed. Md = medium, L = large, G = giant, Ap = appendicular, Ax = axial, NC = not classified.

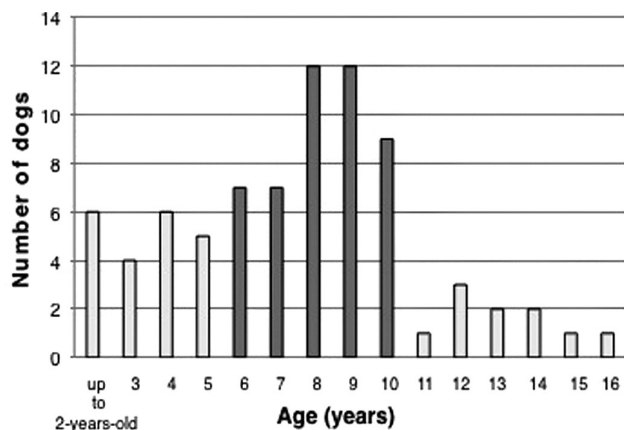


Fig.3. Pattern of age distribution of the 78 dogs with osteosarcoma.

dogs according to age is shown in Figure 3. In one case the age of the dog was unknown. Most cases (60%) occurred in dogs between 6 and 10-years-old (mean of 7.48-years-old). Six cases (7.7%) occurred in dogs between 1.4 and 2-years-old. Twenty dogs were mixed breed. In this study, in cases in which the dog breed was available, about 90% were large or giant dogs and 43% were Rottweilers. No cases occurred in small breeds.

Table 2. Anatomical location of osteosarcomas in 78 dogs

Location	Number of cases	% category	% total
APPENDICULAR	62	100	79.48
Forelimb	48	77.41	61.53
Humerus	20	32.25	25.64
Radius/ulna	13	20.96	16.66
Scapula/humerus	5	8.06	6.41
Scapula	4	6.45	5.12
Carpal/metacarpal bones	3	4.83	3.84
Not specified	3	4.83	3.84
Hindlimb	14	22.58	17.94
Femur	8	12.90	10.25
Tibia	3	4.83	3.84
Femur/tibia	1	1.61	1.28
Calcaneus	1	1.61	1.28
Digital bones	1	1.61	1.28
AXIAL	15	100	19.23
Head	7	46.66	8.97
Vertebral bones	4	26.66	5.12
Ribs	3	20.00	3.84
Pelvic bones	1	6.66	1.28
APPENDICULAR/AXIAL	1	100	1.28
Femur/pelvic bone	1	100	1.28
TOTAL	78	-	100



Fig.4. Osteoblastic osteosarcoma, humerus, 5-year-old female dog, Rottweiler. The radiographic image show extensive lysis characterized by multiple bony spicules in the proximal portion of the humerus (arrow). The neoplasm produces an extensive area of fracture (mainly involving the humeral head) and expands into the surrounding soft tissues, creating a radiopaque image.

Regarding to the anatomical location, OS of the appendicular skeleton was about five times more prevalent than OS of the axial skeleton. In one case, the neoplasm involved both axial (pelvic bones) and appendicular skeleton (femur). Fifteen neoplasms were located in the axial skeleton, most of them occurred in the head (seven cases; approximately 47%), and the others in the vertebrae (four cases), ribs (three cases) and in the pelvic bones (one case). Anatomical location findings of the 78 OS cases are presented in Table 2.

Macroscopic as well as radiographic appearance, when available, varied among the cases. Cases with predominantly lytic (Fig.4 and Fig.5), proliferative (Fig.6) or a mixture of destructive and proliferative elements were seen. In some cases, the occurrence of these particular patterns could be better evaluated in macerated specimens (Fig.7). At gross inspection most of the lytic tumors appeared as expansive, poorly demarcated masses with variably sized hemorrhagic and necrotic areas (Fig. 5), while productive tumors were more solid, compact, and whitish in appearance (Fig.6).

In this case series, the neoplasms in the forelimbs were about 3.5 times more prevalent (48 cases) than those in the hind limbs. The humerus was the major (41.6% of the forelimb OS) individually affected bone and accounted for

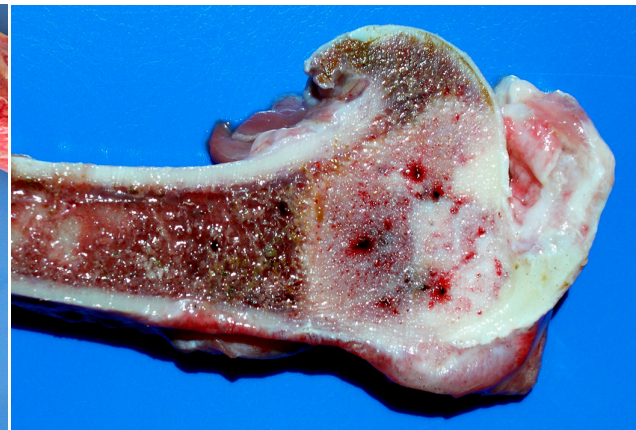


Fig. 5. Osteoblastic osteosarcoma, humerus, 5-year-old female dog, Rottweiler. Tumor mass, longitudinal cut surface. The mass is poorly demarcated and constituted peripherally by whitish and solid areas with a soft, necrotic and hemorrhagic central area. The humeral head is fractured. The correspondent radiological image is presented in Fig. 4.

Fig. 7. Telangiectatic osteosarcoma, femur, 8-year-old male dog, Rottweiler. Macerated specimen. The extension of the bone lysis is better evaluated. There is a major oblique fracture in the diaphysis. Multiple bone spicules are also seen in the metaphysis. A normal bone from another dog with similar body size was used as control.

Fig. 6. Osteoblastic osteosarcoma (productive type), humerus, dog, German Shepherd. Bone longitudinally sectioned. The proximal metaphysis and epiphysis contain a whitish, compact and well-demarcated mass.

Fig. 8. Pulmonary metastasis from an osteoblastic osteosarcoma (productive type), dog, German Shepherd. Scattered throughout the pulmonary parenchyma are multiple whitish and salient neoplastic nodules.

about one-fourth (25.6%) of all OS evaluated in this study. The other mainly affected appendicular bones (or combinations of bones) were: radius and ulna (16.6%), femur (10.2%), scapula and humerus (6.4%), scapula (5.1%), and tibia (3.8%).

Metastases could be evaluated in dogs submitted for necropsy (43 cases) and were detected in 26 (60.5%) of them; 16 cases were single metastases and ten involved more than one organ. The most frequent sites of metastases, in descending order of prevalence, were: lung (24) (Fig. 8), regional lymph nodes (7), heart (3), bone (2), liver (2), and kidney (2). Adrenal gland, mesentery, diaphragm, and brain had one occurrence each. One case (osteoblastic OS in a rib) was associated with a paraneoplastic syndrome known as pulmonary osteopathy, characterized by partially circumferential periosteal new bone formation, mainly observed in the diaphysis of long bones.

The classification of OS, according to the histological subtype, was done in 60 cases: 35 (44.9%) were osteoblastic (Fig. 9), eight (10.2%) telangiectatic, six (7.7%) fibroblastic, six (7.7%) chondroblastic, and five (6.4%) were giant cell OS.

DISCUSSION

This retrospective study revealed that 86.7% of the malignant primary bone tumors diagnosed were osteosarcoma (OS). The prevalence of OS is considered the highest among all malignant bone neoplasms in dogs, with values that exceed 80% and can reach up to 98% of them (Dernell et al. 2001, Thompson & Pool 2002, Morello et al. 2010).

Reports have attributed a higher prevalence of OS in male dogs, and although a slightly higher prevalence of OS in males occurred in this case series, this finding is not consistent among several studies (Brodey 1979, Misdorp &

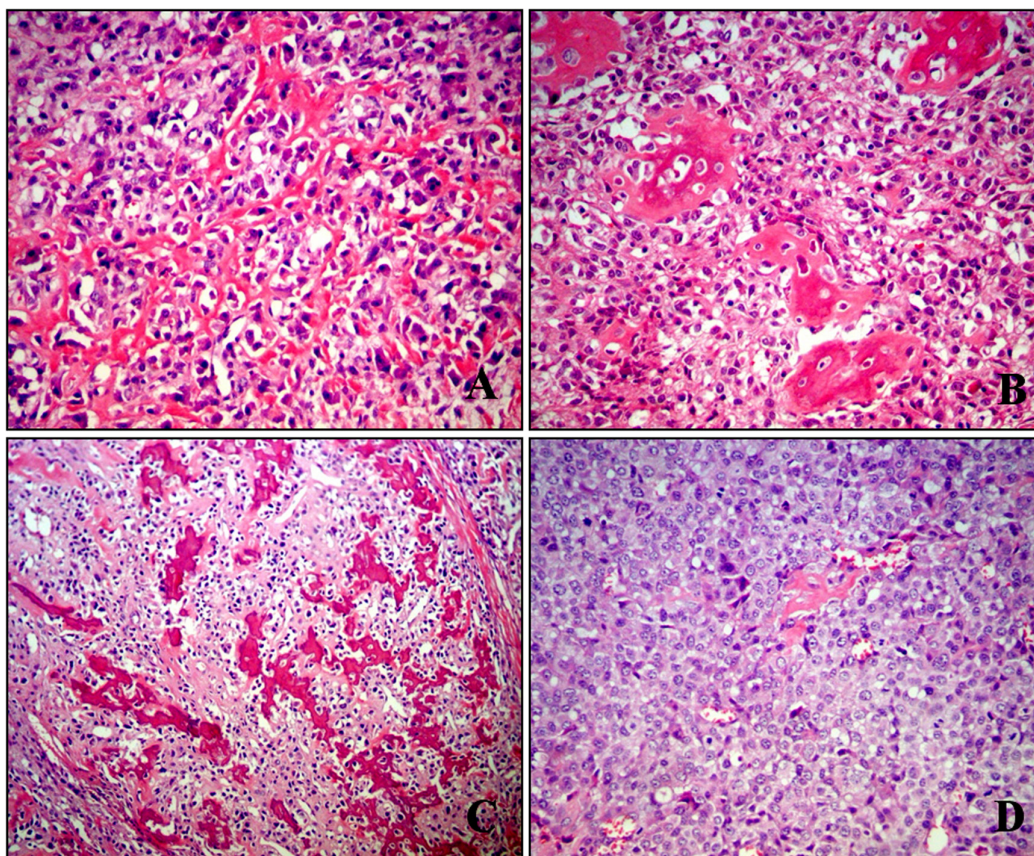


Fig.9. Osteoblastic osteosarcoma, dog. Different histological features. (A) Osteoblast with eccentric nuclei surrounding thin bony trabeculae. HE, obj.40x. (B) Osteoid irregular islands are surrounded by malignant and spindle-shaped osteoblasts, some of them entrapped by the osteoid matrix. HE, obj.20x. (C) Abundant amount of osteoid in a productive type osteoblastic osteosarcoma. HE, obj.10x. (D) Moderately productive osteoblastic osteosarcoma characterized by a mantle of malignant osteoblasts with only minimal osteoid production. HE, obj.40x.

Hart 1979, Ru et al. 1998, Morello et al. 2010). There are indications that in certain dog breeds, such as Saint Bernard, the number of affected females exceeds the males (Brodey & Riser 1969).

Most (60%) dogs of this study were between 6 and 10-years-old with a peak at 8 and 9-years-old (24 cases). The age pattern of OS in dogs can be bimodal, with a small peak of cases between 18 and 24 months (only six cases in this series) and most of them are concentrated between 7 and 9-years-old (Brodey & Riser 1969, Brodey 1979, Dernell et al. 2001, Morello et al. 2010). In dogs less than 1-year-old OS is considered rare (Brodey 1979).

Some breeds are described as having an increased risk of developing OS. Among them are Doberman Pinscher, Saint Bernard, German Shepherd, Golden Retriever, Great Dane and Irish Setter (McNeill et al. 2007, Morello et al. 2010). The discussion about prevalence of the breeds more affected by OS in this retrospective study is hampered because the breed prevalence in the general population of dogs in the area covered by the LPV-UFSM is unknown. However, it is noteworthy that Rottweiler was the most affected (43%) breed in this study. This breed has been described as susceptible to the development of various tumors, including

OS (Michell, 1999). In addition, one study attributed a more aggressive behavior of OS in Rottweilers, when compared to OS in other dog breeds (McNeill et al. 2007).

Breed predisposition appears to be more linked to the size of the dog than to the breed itself (Brodey 1979, Ru et al. 1998). Osteosarcoma is classically a tumor of large and giant breeds (Ru et al. 1998) and the high percentage of large and giant breeds represented in this case series (90% of all dogs with specified breed) corroborates with this information. Some studies indicate that giant and large dogs are more prone to develop OS and have, respectively, 60.9 and 7.9 times more chances to develop primary bone tumors, especially when compared to small dogs (Thompson & Pool 2002). In this case series, small size dogs were not affected. It is reported that only 5% of OS occurs in dogs less than 15 kg (Dernell et al. 2001). The OS tend to occur in bones suffering greater weight burden and in adjacent regions of the epiphyseal plates with later closure. In these areas, heavy dogs are more susceptible to suffer multiple and minor traumas that can damage sensitive cells and induce the formation of mutant cell lines in these regions (Ru et al. 1998, Dernell et al. 2001).

The appendicular skeleton was about five times more

affected by OS than the axial skeleton in this study. Appendicular location has been cited as the most common site of OS. The axial skeleton is involved in about one quarter of the cases (Brodey 1979, Dernell et al. 2001, Thompson & Pool 2002, Selvarajah & Kirpensteijn 2010), although in small breeds more than 50% of OS can be diagnosed in flat bones (Coley & Waters 1997).

The prevalence of OS in the forelimbs is considered to be double that of the prevalence of OS in the hind limbs (Brodey 1979). However, forelimb OS were 3.5 times more prevalent than hind limb OS in this case series. The higher prevalence of OS in the forelimbs may be related to the fact they support 60% of body weight and would therefore be subjected to multiple and repeated microtrauma (Ru et al. 1998).

Several studies indicate that there are places of strong predilection for the development of appendicular OS. The main appendicular bones affected individually or in combinations in this study were humerus, radius and ulna, femur, scapula and humerus, scapula, and tibia, in descending order of prevalence. These results differ from other studies where OS occurred mostly in the radius and ulna (distal metaphysis), in the humerus (proximal metaphysis), tibia (distal metaphysis), and femur (proximal metaphysis), in descending order of prevalence (Brodey 1979, Dernell et al. 2001, Pool & Thompson 2002, Morello et al. 2010). In dogs OS distal to the carpal and tarsal joints is a relatively rare occurrence (Dernell et al. 2001, Thompson & Pool 2002).

The OS can be classified into central and peripheral. Periosteal OS biological behavior is similar to central OS and may progress to the point of invading the adjacent cortical bone and extend into the marrow cavity (Thompson & Pool 2002, Thompson 2007). The radiographic and macroscopic appearance of the central OS varies depending on the behavior of neoplastic cells and the type of matrix produced by them (Thompson 2007). Some types are predominantly lytic, some are productive, while others are a mixture of proliferative and destructive elements (Pool & Thompson 2002, Thompson 2007). However, not all studies of OS in dogs examined the tumors from a central-peripheral perspective so information is limited.

Osteosarcomas are dynamic lesions and may demonstrate dramatic changes in the radiographic appearance in a few days. There seems to be little correlation between radiographic patterns (i.e., osteolytic, mixed and productive) and the development or degree of malignancy of the tumor (Thompson & Pool 2002). Lytic or radiolucent tumors are usually hemorrhagic and soft and often contain light yellow areas of necrosis. Lytic tumors tend to infiltrate adjacent soft tissues and pathological fractures may be associated with cortical bone erosion (Thompson 2007). Although OS invariably leads to erosion of cortical bone, these tumors are more likely to spread toward the epiphysis than to the shaft and rarely invade the adjacent articular cartilage (Thompson 2007).

Sixty percent of the 43 necropsy cases had metastases and the lungs were mostly affected in this study. In many cases, lung metastases were present even before the primary tumor was diagnosed (Loukopoulos & Robinson 2007).

Metastases occur mainly by the hematogenous route to the lungs, as well as to other bones and to other visceral organs, brain, skin and subcutaneous tissue (Cooley & Waters 1997, Morello et al. 2010). Seven out of the 43 necropsy cases had metastases to the regional lymph nodes. Generally, lymph nodes are involved with low frequency (Morello et al. 2010, Selvarajah & Kirpensteijn 2010). As seen in one case of osteoblastic osteosarcoma in this case series, which was part of another previously published article (Trost et al. 2012), hypertrophic osteopathy is described as a potential consequence of OS in dogs (Brodey & Riser 1969).

Different histological features can be observed in OS. In all cases the diagnosis is based on the production of some amount of osteoid and/or malignant bone by osteoblasts (Pool & Thompson 2002, Thompson 2007). Due to the nature of pluripotent mesenchymal cells, the tumor matrix may contain varying amounts of cartilage, collagen, and osteoid (Thompson & Pool 2002). The histological subtypes are: poorly differentiated, osteoblastic, chondroblastic, fibroblastic, telangiectatic, and giant cell type (Thompson & Pool 2002). About 45% of the cases were osteoblastic OS in this case series. The osteoblastic OS can also be subclassified according to the amount of osteoid matrix produced in non-productive, moderately productive and fruitful. The moderately productive osteoblastic OS is the most common subtype of OS in the dog (Thompson & Pool 2002).

Metastases were detected in 60.5% of the necropsy cases; most of them were to the lungs. The biological behavior of appendicular OS is aggressive and most dogs die a few months after diagnosis. Some factors associated with poor prognosis for dogs with OS include: lung metastasis, metastasis to lymph nodes, large tumors (which are directly associated with lung metastases), invasion of adjacent soft tissues, a large percentage of areas of necrosis in the tumor, and vascular invasion (Selvarajah & Kirpensteijn 2010). Dogs with fibrosarcomatous type of OS have a better prognosis than those with telangiectatic OS (Misdorp & Hart 1979, Thompson & Pool 2002, Selvarajah & Kirpensteijn 2010).

The results obtained in this study lead to the following conclusions: (1) malignant bone neoplasms in dogs were much more prevalent than the benign ones, (2); OS were the most prevalent bone neoplasms, (3) most affected dogs had between six and 10 years of age, (4) the appendicular skeleton was affected more than the axial, and the majority of cases occurred in the forelimbs, especially in the humerus (5), the histological subtype most commonly diagnosed was the osteoblastic OS, and (6) most necropsied dogs had metastases, which occurred mainly to the lungs.

Acknowledgments. - M.E. Trost and M.A. Inkelmann have a scholarship from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). G.D. Komers has a fellowship from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERENCES

- Brodey R.S. & Riser W. 1969. Canine osteosarcoma: A clinicopathological study of 194 cases. *Clin. Orth. Rel. Res.* 62:54-64.
- Brodey R.S. 1979. The use of naturally occurring cancer in domestic animals for research into human cancer: general considerations and a review of canine skeletal osteosarcoma. *Yale J. Biol. Med.* 52:345-361.

- Cooley D.M. & Waters D.J. 1997. Skeletal neoplasms of small dogs: a retrospective study and literature review. *J Am. Anim. Hosp. Assoc.* 33:11-23.
- Dernell W.S., Straw R.C. & Withrow S.J. 2001. Tumors of the skeletal system, p.378-417. In: MacEwen E. (Ed), *Small Animal Clinical Oncology*, 3rd ed. W.B. Saunders, Philadelphia.
- Dorfman H.D., Vanel D., Czerniak B., Park Y.K., Kotz R. & Unni K.K. 2002. World Health Classification of tumours of bone: Introduction, p.227-232. In: Fletcher C.D., Unni K.K. & Mertens F. (Eds), *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. IARC Press, Lyon.
- Egenvall A., Nödtvedt A. & Von Euler H. 2007. Bone tumors in a population of 400 000 insured Swedish dogs up to 10 y of age: incidence and survival. *Can. J. Vet. Res.* 71:292-299.
- Grandjean D.A. 2001. *Enciclopédia do Cão*. Aniwa Publishing, Paris. 635p.
- Jongeward A.J. 1985. Primary bone tumors. *Vet. Clin. North Am., Small Anim. Pract.* 15:609-641.
- Loukopoulos P. & Robinson W.F. 2007. Clinicopathological relevance of tumour grading in canine osteosarcoma. *J. Comp. Pathol.* 136:65-73.
- McNeill C.J., Overlay B., Shofer F.S., Kent M.S., Clifford C.A., Samluk M., Haney S., Van Winkle T.J. & Sorenmo K.U. 2007. Characterization of the biological behaviour of appendicular osteosarcoma in Rottweilers and a comparison with other breeds: a review of 258 dogs. *Vet. Comp. Oncol.* 5:90-98.
- Michell A.R. 1999. Longevity of British breeds of dog and its relationships with sex, size, cardiovascular variables and disease. *Vet. Rec.* 145:625-629.
- Misdorp W. & Hart A.A.M. 1979. Some prognostic and epidemiologic factors in canine osteosarcoma. *J. Natl. Canc. Inst.* 62:537-545.
- Misdorp W. 1980. Animal model: canine osteosarcoma. *Am. J. Pathol.* 98:285-288.
- Morello E., Martano M. & Buracco P. 2010. Biology, diagnosis and treatment of canine appendicular osteosarcoma: Similarities and differences with human osteosarcoma. *Vet. J.* 189:268-277.
- Owen L.N. 1967. Comparative aspects of bone tumours in man and dog. *Proc. R. Soc. Med.* 60:55-56.
- Ru G., Terracini B. & Glickman L.T. 1998. Host related risk factors for canine osteosarcoma. *Vet. J.* 156:31-39.
- Selvarajah G.T. & Kirpensteijn J. 2010. Prognostic and predictive biomarkers of canine osteosarcoma. *Vet. J.* 185:28-35.
- Spodnick G.J., Berg J., Rand W.M., Schelling S.H., Couto G., Harvey H.J., Henderson R.A., MacEwen G., Mauldin N., McCaw D.L., Moore A.S., Morrison W.B., Norris A.M., O'Bradovich J., O'Keefe D.A., Page R.L., Ruslander D., Klausner J.S., Straw R.C., Thompson J.P. & Withrow S.J. 1992. Prognosis for dogs with appendicular osteosarcoma treated by amputation alone: 162 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 200:995-998.
- Thompson K. 2007. Bones and Joints, p.1-184. In: Maxxie M.G. (Ed.), *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 5th ed. Mosby Elsevier, St Louis.
- Thompson R.R. & Pool K.G. 2002. Tumors of bones, p.245-318. In: Meuten D.J. (Ed.), *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed. Iowa State Press, Ames.
- Trost M.E., Kommers G.D., Silva T.M., Irigoyen L.F., Figuera R.A., Barros C.S.L. & Inkelmann M.A. 2012. Osteopatia hipertrófica em sete cães. *Pesq. Vet. Bras.* 32:424-429.

4 ARTIGO 2 - Occurrence of metastatic neoplasms to bone and multicentric neoplasms with skeletal involvement in dogs

M. E. Trost, M. A. Inkelmann, G. J. N. Galiza, T. M. Silva e G. D. Kommers

(A ser submetido à revista

Journal of Comparative Pathology)

Occurrence of metastatic neoplasms to bones and multicentric neoplasms with
skeletal involvement in dogs

M. E. Trost *, M. A. Inkelmann *, G. J. N. Galiza*, T. M. Silva*, and G. D. Kommers *

* Laboratório de Patologia Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Av Roraima
1000, Camobi 97105-900, Santa Maria-RS, Brazil

Summary

The skeletons of 110 dogs with malignant neoplasms of different origins were examined by necropsy over a three-year period to identify bone metastases. Twenty-one cases of metastatic or multicentric neoplasms with bone involvement were observed. In general, more female dogs presented metastases; however, when the dogs with mammary gland neoplasms were omitted, the gender distribution of the cases was approximately equivalent. The mammary gland was the primary site of most of the metastatic bone lesions, followed by the musculoskeletal system and the respiratory system. The majority (77%) of metastases were grossly visible and present in multiple bones. However, in 23% of the cases, the metastases could be diagnosed only at the microscopic level. The vertebrae and the humerus were the most frequently affected bones regardless of the primary site and the histogenesis of the neoplasms. The results of this study revealed a high prevalence of bone metastases and/or bone involvement in dogs with multicentric neoplasms.

Key words: skeletal metastasis; oncology; pathology

Introduction

In veterinary medicine, the available information about bone metastases and the bone involvement of multicentric tumours is limited to the description of individual cases and restricted to a small number of more comprehensive studies, which are relatively old (Misdorp and Den Herder, 1966; Goedegebuure, 1979; Cooley and Waters, 1998). Thus, most of the current clinical and pathological veterinary information on this subject concerns comparisons with human studies (Lester and Keller, 2003).

Bone metastases are a frequent and serious complication in human patients with advanced cancer (Lipton, 2004; Akhtari *et al.*, 2008). They are far more prevalent than primary bone tumours and are often associated with severe bone pain, pathological fractures and compression of the adjacent muscular structures and nerves, as well as spinal cord compression in the case of vertebral involvement (Berettoni *et al.*, 1986; Riccio *et al.*, 2007; Hofbauer *et al.*, 2008).

Detection of bone metastases has prognostic and therapeutic significance for humans (Boxer *et al.*, 1989) and diagnostic imaging methods such as standard radiography are useful techniques for the early detection of metastases, particularly in cases where structural bone changes have occurred (Riccio *et al.*, 2007). Furthermore, inspection of the skeleton at necropsy, although time consuming and requiring meticulous work, is an accurate method of detecting bone metastases (Resnick and Niwayama, 1995).

In humans, the skeleton is the third most common site of metastasis from the lungs and liver. Bone metastases have been observed in approximately 60 to 70% of the patients who died of disseminated cancer and whose bodies were submitted for necropsy (Jaffe, 1958; Lichtenstein, 1972; Berettoni *et al.*, 1986; Lester and Keller, 2003; Virk and Lieberman, 2007).

In most cases, bone metastases occur via a haematogenous route, are multiple and involve the bone regions that contain large amounts of active bone marrow (Berettoni *et al.*, 1986, Resnick and Niwayama, 1995; Coleman, 2006). Although virtually any malignancy can metastasise to bones, carcinomas of the breast, the prostate, the lungs, the kidneys and the thyroid gland account for approximately 80% of those metastases in humans (Berettoni *et al.*, 1986; Riccio *et al.*, 2007).

In contrast to what has been reported for humans, bone metastases are considered to be unusual in dogs and far less common than are primary bone neoplasms (Thompson and Pool, 2002; Rosol *et al.*, 2003; Chun and Lorimier, 2003). In the available studies, the prevalence of diagnoses of bone metastases within a population with neoplasms was 5.8% or 11.4%, depending on the detection methodology utilised (Goedegebuure, 1979; Cooley and Waters, 1998). Compared to dogs with primary bone neoplasms, the dogs with metastatic bone neoplasms constitute a more heterogeneous group that is characterised by variable-sized and older dogs (Brodey *et al.*, 1966). Metastases have been reported most frequently in the axial skeleton (particularly in the vertebrae) and in the proximal appendicular bones, such as the humerus and femur (Goedegebuure, 1979; Cooley and Waters, 1998).

Despite the possible existence of a real difference between the frequency of skeletal metastases in humans and domestic animals, it is believed that bone metastases in dogs are underestimated (Brodey *et al.*, 1966; Misdorp and Den Herder, 1966; Owen, 1967; Thompson and Pool, 2002). This is largely because the skeleton is rarely completely examined by radiography and necropsy (Thompson and Pool, 2002).

Thus, the goal of this study is to provide new and more accurate data on the occurrence of bone metastases in dogs through necropsic examination.

Materials and Methods

This study of metastatic bone neoplasms and multicentric neoplasms with bone involvement was performed over a period of three years. Dogs submitted to the necropsy service of the Laboratório de Patologia Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria that displayed macroscopic evidence of metastasis to lymph nodes and/or other organs from neoplasms with different origins, macroscopic evidence of malignancy (large infiltrative tumours or tumours accompanied by large areas of necrosis) or multicentric organ involvement were selected for the study. A specific methodology was necessary for this study, which is briefly described below.

The bones were sawed with a handsaw or a bandsaw and inspected for gross lesions (Figs. 1a and 1b). The following bones were collected from the selected cases: both humeri and femurs as well as a segment of the pelvic bones (at the pubic symphysis). The entire spine was longitudinally sectioned and grossly evaluated. In the absence of gross lesions, only the seventh and eighth thoracic vertebrae were collected. Their correspondent ribs and sternbrae were collected in all cases. The selection of these specific bones was based on the bones in which metastases are most frequently found in dogs as well as humans (Jaffe, 1958; Goedebuure, 1979; Lee-Parritz and Lamb, 1988; Thompson and Pool, 2002).

The long bones (humeri and femurs) were longitudinally sectioned, into sections of approximately 4 mm in thickness were obtained. Sections of the proximal metaphysis region were taken and, in the absence of gross lesions, only the trabecular bone was collected (as shown in Fig. 1c). In cases where gross changes were observed in the cortical regions of these bones, they were included in the samples to be processed. Sections of 4 mm thickness were also obtained from the other collected bones.

The samples were placed into plastic cassettes for histological processing, fixed in 10% buffered formalin, decalcified in an aqueous solution of formic acid and sodium citrate and routinely processed for histopathology.

Results

In the three-year period of this study, the skeletons of 110 dogs that were submitted for necropsy were examined. Most of these dogs exhibited a single primary potentially malignant neoplasm at necropsy. In some cases, however, the dog had more than one tumour and for this reason, 118 malignant tumours originating in different organs were detected in the 110 dogs included in this study (Table 1).

Multicentric ($n = 1$) or metastatic bone involvement ($n = 20$) was observed in 21 dogs (19.1%) and the epidemiological, clinical and pathological data for these dogs are summarised in Table 2.

The number of females with affected bones ($n = 16$) exceeded the males ($n = 5$) by a factor of 3.2. However, when mammary gland tumours were not considered, this ratio is 1.3 affected females for each male. The age of the affected dogs ranged from 4 to 16 years, with a mean age of 9 years. One third of the dogs were not of a specified breed. Among the dogs with a specified breed, Rottweilers ($n = 4$) and Poodles ($n = 3$) were the most affected. Most of the dogs (62%) had been euthanized.

The extraskkeletal metastases occurred to different organs. The lung was the most prevalent source ($n = 15$), followed by the lymph nodes ($n = 12$), the kidneys ($n = 8$), the liver ($n = 7$), the (?) skeletal muscle ($n = 6$) and the heart ($n = 4$). The uncommon origins of metastases included the intestines and omentum (two occurrences of each), the urinary bladder, the brain, the esophagus, the adrenal glands, the spinal cord, the eyes, the ovaries, the prostate gland, the ureter and the uterus (one occurrence of each).

In high percentage of the cases (9/21; 43%) the dogs had exhibited clinical signs that were subsequently correlated with metastatic bone lesions and of these, limited mobility was most frequently observed. In some of the cases, there was a history of paresis that progressed to paralysis. Three of the dogs were paraplegic and in all of these, the predominant lesions were metastatic tumours that protruded into the spinal canal (Figs. 2, 3) and pathological fractures were found in the vertebrae (Fig. 4).

Dogs with tumours that originated in the mammary glands were the most prevalent cases in this study (a total of 39 of the selected cases) and were those that most frequently exhibited bone metastases (8/21, 38%). In most of the cases (74.3%), the bone metastases had originated in simple mammary carcinoma variants. The musculoskeletal system was the second most prevalent source (5/21, 18.2%) of bone metastases (osteosarcoma [$n = 2$], maxillary fibrosarcoma [$n = 1$], malignant mesenchymoma [$n = 1$], and multiple myeloma [$n = 1$]), followed by those that originated in the respiratory system (pulmonary large cell carcinoma [$n = 1$] and pulmonary acinar adenocarcinoma [$n = 1$]). Bone metastases of neoplasms that had arisen in the skin and appendages (skin (malignant melanoma) [$n = 1$]), haematopoietic system (splenic haemangiosarcoma [$n = 1$]), endocrine system (malignant pheochromocytoma [$n = 1$]), and genitourinary (transitional cell carcinoma of the urinary bladder [$n = 1$]) were also observed.

Regarding the multicentric tumours, bone involvement was observed in a case of disseminated histiocytic sarcoma. In another case, the primary site could not be accurately determined; the neoplasm was a myxosarcoma localised in the omentum that was the source of vertebral metastases.

Multiple metastases were observed in thirteen cases (62%) and only a single bone was affected in eight cases (38%). Single metastases were observed more frequently in the humerus ($n = 3$) and were observed in the vertebrae, the ribs and the pelvic bone (pubis) in

isolated cases. In two cases, the metastatic bone lesions affected more than one vertebra. When metastases were grossly visible in the long bones (humeri and femurs), they were observed mainly in the proximal metaphyses (Figs. 5, 6). Regarding the vertebral lesions, in four cases only the lumbar vertebrae were affected, in three cases only the thoracic vertebrae were affected, and in three cases lesions were seen in both the thoracic and lumbar vertebrae. These lesions were concentrated in the vertebral bodies and only occasionally in the spinous processes of the thoracic vertebrae.

The number, size and location of each bone lesion was different in each case. In most of the cases, the lesions were easily visualised upon inspection of the sectioned bones (Fig. 7). However, in 23% of the cases (5/21), the lesions were discrete or too small for visual detection and were confirmed only after histological examination. In selected cases and for illustrative purposes, radiographic examinations of the bones were performed after the necropsies, and clear evidence of bone metastases were observed (Fig. 8). The characteristics of the lesions varied according to the type of metastasis observed; however, in most of the cases, the metastatic site was softened and friable with a necrotic appearance (osteolytic lesions). In a few cases, the metastases appeared to be firm lesions involving the proliferative bone elements (osteosclerotic lesions).

Histological examination revealed that many of the osteolytic metastases were characterised by focally extensive areas of bone loss and sometimes by necrosis of the haematopoietic cells (Figs. 9, 10). In some of the cases, the lesions were determined to be osteosclerotic neoplasms (Fig. 11) that had induced bone proliferation and in other cases, the neoplastic tissue was observed to have infiltrated the intertrabecular spaces without affecting the bone structure (Fig. 12). However, in most cases, the metastases had resulted in a mixture of the destruction and production of bone elements. Cortical bone was affected only in

advanced cases in which there was centrifugal infiltration from the adjacent metastatic neoplasm located at the trabecular bone.

In most of the cases, the bone metastases consisted of neoplastic cells that clearly resembled (in shape and arrangement) the cells of the primary neoplasm and are readily detected (Fig. 13, 14) upon microscopic examination. However, in some of the cases, small groups of neoplastic cells or individual neoplastic cells were detected only after careful analysis because they were admixed with haematopoietic cells.

Discussion

The data obtained from the examination of a group of dogs during the 3-year period of this study revealed a relatively high prevalence of bone metastases or bone involvement of multicentric neoplasms. Therefore, this type of malignant bone involvement appears to be more common in dogs than was previously recognised and contrary to what some publications have suggested, they may be more common than primary bone neoplasms in this animal species (Thompson and Pool, 2002; Chun and Lorimier, 2003; Dernell *et al.*, 2007; Thompson, 2007).

Nevertheless, several factors might explain the smaller number of reported cases of bone metastases in dogs compared to those in humans. Among them are failures in clinical detection and incomplete examination of the skeleton during necropsy. Furthermore, this difference may be attributed to the fact that some dogs succumb rapidly to cancer due the presence of a highly aggressive primary tumour that is not treated or to the fact that most dogs are submitted to euthanasia before the presence of bone metastases has been established (Misdorp and Den Herder, 1966, Thompson, 2007).

Additionally, the lower frequency of bone metastases reported for dogs compared to humans might be because, with the exception of mammary gland tumours, neoplasms known

to be highly metastatic to the human skeleton, such as those originating in the prostate gland, lungs, kidneys and thyroid gland, are relatively rare in dogs (Goedegebuure, 1979; Midorp, 2002; Rosol *et al.*, 2003).

Another interesting fact obtained from the comparative studies of humans and dogs is that mammary gland neoplasms are diagnosed with a high frequency in both women and female dogs. However, bone metastases were observed in approximately 70% of women in the terminal phase, but detected in only 10% of the female dogs (Boxer *et al.*, 1989; Owen, 1967). Although the percentage of cases of bone metastases in female dogs with mammary gland neoplasms in this study group is discrepant from that reported for humans, it was twice the percentage of cases previously reported for dogs (Owen, 1967).

Among the few publications available for dogs, there is no consensus about the distribution of bone metastases according to the gender. In this study, the number of affected females was 2.5 times greater than the number of males. However, when the dogs with mammary gland neoplasms, which are the most prevalent cases, are not considered, the number of metastases was almost equivalently distributed between the genders. Regarding the age of the animals, in this study and in the other available publications, the dogs with bone metastases had a broad range of ages and were older than the dogs with primary bone neoplasms (Brodey and Riser, 1969; Thompson, 2007; Trost *et al.*, 2012).

In humans, severe debilitating and often intractable bone pain are the common symptoms observed in patients with metastatic bone lesions (Mundy, 2002). In dogs, clinical signs such as lameness, progressive paresis and pathological fractures present as the initial clinical manifestation of bone metastasis. However, a large percentage of the dogs in this study did not manifest signs of bone pain. Their bone pain might have overlapped with the clinical signs related to the primary tumour site or might have been detected only when the bone lesions were severe (Thompson and Pool, 2002). Therefore, a clinical examination is

clearly not sufficient for the diagnosis of bone metastases, which requires the use of methods such as imaging techniques and bone biopsies.

Bone metastases are thought to occur preferentially via the haematogenous route (Brodey *et al.*, 1966; Resnick and Niwayama, 1995). The occurrence of bone metastases via the lymphatic route is controversial because there is no consensus regarding the existence of intra-osseous lymphatic vessels (Brodey *et al.*, 1966; Edwards *et al.*, 2008). The bone microenvironment has a rich blood supply that favours the occurrence of bone metastases (Lipton, 2004). Moreover, the medullary sinusoids lack a basement membrane and there are large gaps between the endothelial cells (Berettoni *et al.*, 1986; Nguyen *et al.*, 2009). These characteristics make the vessels thinner and more permeable to both haematopoietic elements and neoplastic cells and facilitate the extravasation of metastatic tumour cells to the bone environment (Berettoni *et al.*, 1986; Nguyen *et al.*, 2009). For this reason, bones with abundant and highly vascularised bone marrow such as those selected for this study has been reported in several human studies and in the available veterinary studies as the sites most frequently affected by metastatic lesions (Goedegebuure, 1979; Cooley and Waters, 1998; Lester and Keller, 2003; Thompson, 2007). Skeletal metastases rarely involve bones distal to the knee and elbow (Lichtenstein, 1972; Cooley and Waters 1998; Adler, 2000; Thompson and Pool, 2002).

From the data generated by this study, it appears that bone metastases tend to involve multiple bones. However, metastases to a single bone tend to occur in the humerus or vertebrae. Some authors attributed the higher number of diaphyseal metastases in the humerus and femur to the proximity to their nutritional foramina (Dernell *et al.*, 2007). However, most researchers agree that there is a high tendency for metastases to the proximal regions of the long bone to be located in the metaphyses, most likely due to the vascular anatomy of these regions favouring the housing of tumour cells because of their slow blood flow (Resnick and

Niwayama, 1995; Virk and Libermann, 2007). Single metastases located in the proximal regions of the long bones must be carefully differentiated from primary bone tumours that are also frequently found in these locations (Brodey *et al.*, 1966; Brodey and Riser, 1969; Morello *et al.*, 2010).

Some authors have asserted that bone metastases must be preceded by lung metastases and therefore bone metastases should be considered tertiary metastases (Jaffe, 1958; Cooley and Waters, 1998). In the present study, in most cases (70%), both pulmonary metastases and bone metastases were observed and the lung was the most prevalent location of extraskelatal metastases. However, in 30% of the cases, bone metastases and metastases in other organs were discovered in the absence of metastases in the lung.

The gross appearance of the bone metastases ranged from lesions that were clearly visible upon gross inspection to cases where metastases are not detected by the naked eye but were confirmed only by histopathology. The latter situation occurred in approximately one quarter of the cases diagnosed in this study. In most cases, the tumour cells appeared as well-demarcated small nodules in the haematopoietic tissue. However, solitary neoplastic cells were also observed in the bone marrow (Blouin *et al.*, 2008).

Regarding the histogenesis of the primary tumours, some authors have reported that epithelial tumours appear to have a higher tendency to metastasise to the skeleton than non-epithelial tumours (Jaffe, 1958; Goedegebuure, 1979, Thompson, 2007). Curiously, the majority (55 %) of the dogs included in this study had neoplasms of epithelial origin. However, most neoplasms that produce metastases are non-epithelial.

Similar to what has occurred for humans, the increase in the life expectancy of dogs has resulted in increased rates of cancer. It is believed that one in three dogs will be diagnosed with some form of cancer during their lifetime and that cancer will account for half of the deaths of dogs in a near future (Baek *et al.*, 2009). In this context, it is likely that an increase

in the number of cases of bone metastases may occur and for this reason, clinicians and veterinary pathologists should be more familiarised with and able to diagnose this condition.

Acknowledgements

M. E. Trost, G. J. N. Galiza and M. A. Inkelmann received scholarships from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brazil. T. M. da Silva received a scholarship from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazil.

Table 1 – Origin, histological type and bone involvement of 118 primary malignant neoplasms in dogs

Site of primary neoplasm (Total / bone metastases)	Histological diagnoses	Number of neoplasms	Number of cases with bone metastases
Mammary gland (39 / 8)	Simple carcinoma	29	7
	Osteochondrosarcoma	1	1
	Complex carcinoma	3	-
	Carcinoma in mixed tumour	3	-
	Carcinosarcoma	2	-
	Osteosarcoma	1	-
Digestive system / liver (15 / 0)	Hepatic haemangiosarcoma	1	-
	Hepatic cholangiocarcinoma	7	-
	Hepatocellular carcinoma	3	-
	Rectum leiomyosarcoma	1	-
	Mesenteric myxoid liposarcoma	1	-
	Oral cavity malignant melanoma	1	-
	Mesenteric malignant mesenchymoma	1	-
Musculoskeletal system (14 / 5)	Osteosarcoma	10	2
	Maxillary fibrosarcoma	1	1
	Bone malignant mesenchymoma	1	1
	Multiple myeloma	1	1
	Chondrosarcoma	1	-
	Disseminated histiocytic sarcoma	3	1
Multicentric (10 / 1)	Haemangiosarcoma	3	-
	Lymphoma	4	-
	Malignant melanoma	2	1
Skin and appendages (10 / 1)	Mast cell tumour	5	-
	Malignant melanoma	2	1
	Hepatoid gland carcinoma	1	-
Genitourinary system (9 / 1)	Apocrine gland carcinoma	2	-
	Urinary bladder transitional cell carcinoma	3	1
	Anaplastic prostatic carcinoma	1	-
	Cistadenocarcinoma renal	1	-
	Urethral leiomyosarcoma	1	-
	Testicular interstitial cell tumour	1	-
	Uterine carcinoma	1	-
Papilliferous ovary carcinoma	1	-	
Respiratory system (9 / 2)	Large cell pulmonary carcinoma	1	1
	Nasal adenocarcinoma	1	-
	Pulmonary fibroblastic osteosarcoma	1	-
	Mediastinic malignant mesenchymoma	1	-
	Malignant mesothelioma	1	-
	Bronchyoloalveolar carcinoma	2	-
	Acinar adenocarcinoma	2	1
Endocrine / neuroendocrine system (4 / 1)	Malignant pheochromocytoma	1	1
	Adrenal cortex carcinoma	1	-
	Chemodectoma	2	-
Not determined (4 / 1)	Mixosarcoma (intra-abdominal)	2	1
	Carcinoma (multiple metastases)	1	-
	Carcinosarcoma (cervical nodule)	1	-
Haematopoietic system (3 / 1)	Splenic haemangiosarcoma	2	1
	Splenic fibrosarcoma	1	-
Cardiovascular system (1 / 0)	Atrial haemangiosarcoma	1	-
Total		118	21

Table 2 – Epidemiological and clinical data of 21 dogs with bone metastases or bone involvement in multicentric tumours

Breed	Age (yrs)	Sex	Site of the primary neoplasm	Diagnosis	Clinical presentation (related to the bone metastasis)	Site of bone metastasis
BS	5	F	Mammary gland	TP carcinoma	NR	Rib
GS	8	F	Mammary gland	Anaplastic carcinoma	NR	Pubis
BC	6	F	Mammary gland	TP carcinoma	NR	Multiple bones
Rottweiler	5	F	Bone	Osteoblastic OS	NR†	Humerus
Mixed	4	F	Lung	Large cells carcinoma	NR	Multiple bones
Rottweiler	5	M	Multicentric	Disseminated HS	NR	Multiple bones
Mixed	11	M	Skin	Malignant melanoma	Limited mobility	Multiple bones
Mixed	10	F	Mammary gland	Anaplastic carcinoma	NR	Femur, humeri, multiple vertebrae
Mixed	9	F	Bone	Maxillary fibrosarcoma	NR	Humerus
Poodle	11	M	Adrenal gland	Pheochromocytoma*	Hindlimb paralysis	Multiple bones
Poodle	13	F	Mammary gland	Simple carcinoma	Paraplegia	Multiple bones
GS	8	F	Mammary gland	Osteochondrosarcoma	NR	Multiple bones
Mixed	11	F	Spleen	Haemangiosarcoma	NR	Vertebra, ishium and pubis
Mixed	13	F	Mammary gland	Solid carcinoma	Limited mobility	Vertebrae
Rottweiler	6	F	Bone	Telangiectasic OS	NR†	Multiple bones
Mixed	8	F	Lung	Acinar adenocarcinoma	Paresis, generalised pain	Multiple bones
Labrador	13	M	Bone	Multiple myeloma	Paraplegia	Multiple bones
Rottweiler	10	F	Bone	Mesenchymoma*	Limited mobility	Multiple bones
Mixed	7	F	Mammary gland	Anaplastic carcinoma	NR	Multiple bones
CS	16	F	Urinary bladder	TCC	Paraplegia	Vertebrae
Shar-Pei	9	M	ND*	Myxosarcoma	Limited mobility	Vertebra

BS, Belgian Shepherd; GS, German Shepherd; BC, Border Collie; CS, Cocker Spaniel; F, female; M, male; ND, not determined; TP, Tubulopapillary; OS, Osteosarcoma; HS, Histiocytic Sarcoma; TCC, transitional cell carcinoma; NR, not related; *Malignant; †Clinical signs related to the primary bone neoplasm.

References

- Adler CP (2000) Bone diseases: macroscopic, histological, and radiological diagnosis of structural changes in the skeleton. Berlin: Springer, 588p.
- Akhtari M, Mansuri J, Newman KA, Guise TM, Seth P (2008) Biology of breast cancer bone metastasis. *Cancer Biology & Therapy*, **7**, 1-9.
- Baek SJ, McEntee MF, Legendre AM (2009) Cancer chemopreventive compounds and canine cancer. *Veterinary Pathology*, **46**, 576-588.
- Berettoni BA, Carter JR (1986) Current concept review: mechanisms of cancer metastasis to bone. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **68A**, 308-12.
- Blouin S, Baslé MF, Chappard D (2008) Interactions between microenvironment and cancer cells in two animal models of bone metastasis. *British Journal of Cancer*, **98**, 809-815.
- Boxer DI, Todd CEC, Coleman R, Fogelman I (1989) Bone secondaries in breast cancer: The solitary metastasis. *The Journal of Nuclear Medicine*, **30**, 1318-1320.
- Brodey RS, Riser W (1969) Canine osteosarcoma: a clinicopathological study of 194 cases. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **62**, 54-64.
- Brodey RS, Reid CF, Sauer RM (1966) Metastatic bone neoplasms in the dog. *Journal of American Veterinary Medical Association*, **148**, 29-43.
- Chun R, Lorimier LP (2003) Update on the biology and management of canine osteosarcoma. *Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice*, **33**, 491-516.
- Coleman RE, Guise TA, Lipton A, Roodman GD, Berenson JR et al. (2008) Advancing treatment for metastatic bone cancer: consensus recommendations from the Second Cambridge Conference. *Clinical Cancer Research*, **14**, 6387-6395.
- Cooley DM, Waters DJ (1998) Skeletal metastasis as the initial clinical manifestation of metastatic carcinoma in 19 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **12**, 288-293.

Dernell WS, Ehrhart N, Straw RC, Vail DM (2007) Tumors of the Skeletal neoplasms. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 4th Edit., SJ Withrow and DM Vail, Eds., Elsevier, St Louis, pp. 540-582.

Edwards JR, Williams K, Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Hogendoorn PCW et al. (2008) Lymphatics and bone. *Human Pathology*, **39**, 49-55.

Goedegebuure SA (1979) Secondary bone tumours in the dog. *Veterinary Pathology*, **16**, 520-529.

Hofbauer LC, Rachner T, Singh SK (2008). Fatal attraction: why breast cancer cells home to bone. *Breast Cancer Research*, **10**, 101-103.

Jaffe HL (1958) Tumors metastatic to the skeleton. In: *Tumours and tumorous conditions of the bones and joints*, HL Jaffe, Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 589-618.

Lee-Parriz DE, Lamb CR (1988) Prostatic adenocarcinoma with osseous metastases in a dog. *Journal of American Veterinary Medical Association*, **192**, 1569-1572.

Lester PA, Keller ET (2003) The comparative biology of skeletal metastasis. *Veterinary and Comparative Oncology*, **3**, 131-139.

Lichtenstein L (1972) Carcinoma metastatic to the skeleton. In: *Bone tumors*. 4th Edit., L. Lichtenstein, Ed., Saint Louis: Mosby Company, 352-369.

Lipton A (2004) Pathophysiology of bone metastases: How this knowledge may lead therapeutic intervention. *Journal of Support Oncology*, **2**, 205-220.

Misdorp W (2002) Tumors of the mammary gland. In: *Tumors in domestic animals*. 4th Edit., DJ Meuten, Ed., Iowa State Press, Ames, pp. 575-606.

Misdorp W, Den Herder BA (1966) Bone metastasis in mammary cancer - A report of 10 cases in the female dog and some comparison with human cases. *British Journal of Cancer*, **20**, 496-503.

Morello E, Martano M, Buracco P (2010) Biology, diagnosis and treatment of canine appendicular osteosarcoma: Similarities and differences with human osteosarcoma. *The Veterinary Journal*, **189**, 268-277.

Mundy GR (2002) Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cancer*, **2**, 584-593.

Nguyen DX, Bos PD, Massagué J (2009) Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nature*, **9**, 274-283.

Owen LN (1967) Comparative aspects of bone tumours in man and dog. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, **60**, 55-56.

Resnick D, Niwayama G (1995) Skeletal metastases. In: *Diagnosis of bone and joint disorders*, 3rd Edit., Vol. 6, D Resnick, Ed., Saunders Company, Philadelphia, pp. 3611-4622.

Riccio AI, Wodajo M, Malawer M (2007) Metastatic carcinoma of the long bones. *American Family Physician*, **76**, 1489-1494.

Rosol TJ, Tannehill-Gregg SH, LeRoy BE, Mandl S, Contag CH (2003) Animal models of bone metastasis, *Cancer*, **97**(Suppl 3), 748-757.

Thompson K (2007) Bones and Joints, In: *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of domestic Animals*, 5th Edit., Vol.1, MG Maxxie, Ed., Mosby Elsevier, St. Louis, pp. 1-184.

Thompson KG, Pool RR (2002) Tumors of bones, In: *Tumors in Domestic Animals*, 4th Edit., DJ Meuten, Ed., Iowa State Press, Ames, pp. 245-318.

Trost ME, Kommers GD, Brown CC, Barros CSL, Irigoyen LF et al. (2012) Primary bone neoplasms in dogs: 90 cases. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, **32**, 1329-1335.

Virk MS, Lieberman JR (2007) Tumor metastasis to bone. *Arthritis Research & Therapy*, **9**(Suppl 1), S5.



Fig. 1. Sectioned samples of the selected bones. a) Longitudinal sections of humeri. b) Collected samples from the humerus, femur, pelvic bone (pubis), vertebrae, and rib. c) Collected section of trabecular bone from the proximal metaphysis region of the humerus.



Fig. 2. Longitudinal section of the vertebral column. Bone metastasis of a mammary gland osteochondrosarcoma. The tumour mass replaces almost the entire body of a thoracic vertebra and protrudes into the vertebral canal (causing spinal cord compression – not shown).



Fig. 3. Longitudinal section of the vertebral column. Bone metastasis of a mammary gland simple carcinoma. The lumbar vertebral body is replaced by a bright-red and soft tumour mass. There is partial destruction of the cortical bone allowing portions of the neoplasm to protrude into the vertebral canal.

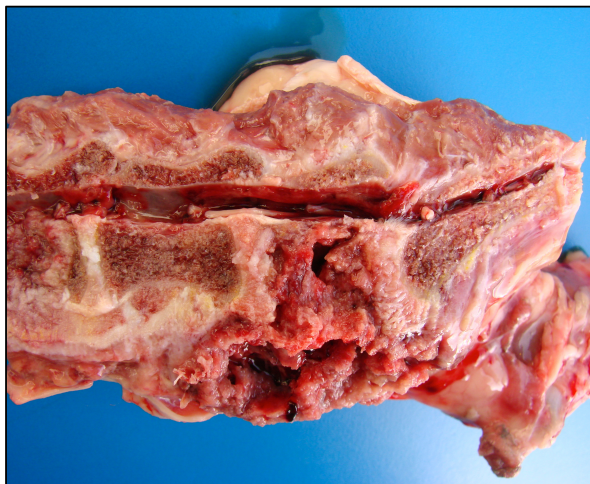


Fig. 4. Longitudinal section of the vertebral column. Bone metastasis of urinary bladder transitional cell carcinoma. The neoplasm destroyed the lumbar vertebral (L6) body causing pathological fractures. The body of the L4 vertebra was also affected.

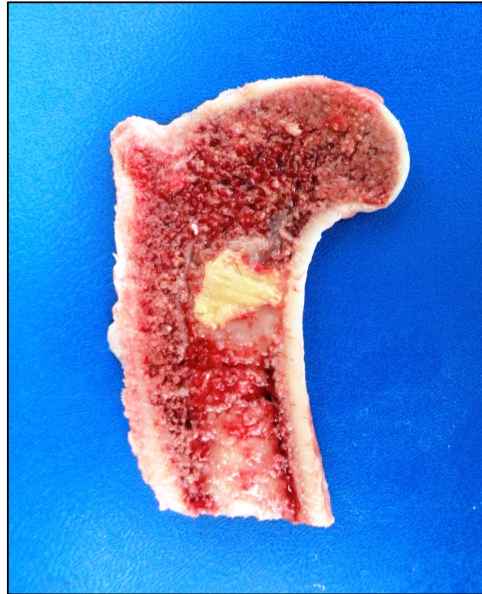


Fig. 5. Longitudinal section of the humerus. Focally extensive metastasis of an osteoblastic osteosarcoma in the proximal metaphysis. The lesion is osteolytic and consists of a light yellow and friable necrotic core surrounded by whitish neoplastic tissue.

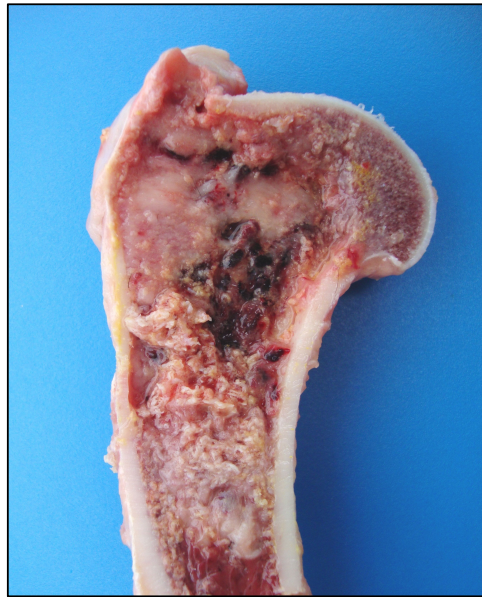


Fig. 6. Longitudinal section of the humerus. Bone metastasis of telangiectatic osteosarcoma. There is an osteolytic metastasis on the metaphysis, characterised by an extensive area of necrosis, haemorrhage, and infiltration of a whitish tumour.

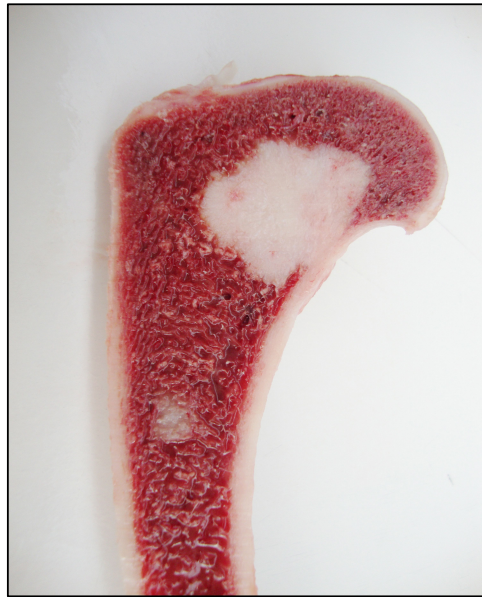


Fig. 7. Longitudinal section of the humerus. Bone metastases of mammary gland osteochondrosarcoma in the proximal humeral extremity. The metastatic whitish and compact nodules are clearly highlighted from the unaffected bone marrow.



Fig. 8. Radiographic image corresponding to the humeral metastasis of mammary gland osteochondrosarcoma shown in Figure 7. Two radiopaque well-defined nodules are observed in the proximal extremity.

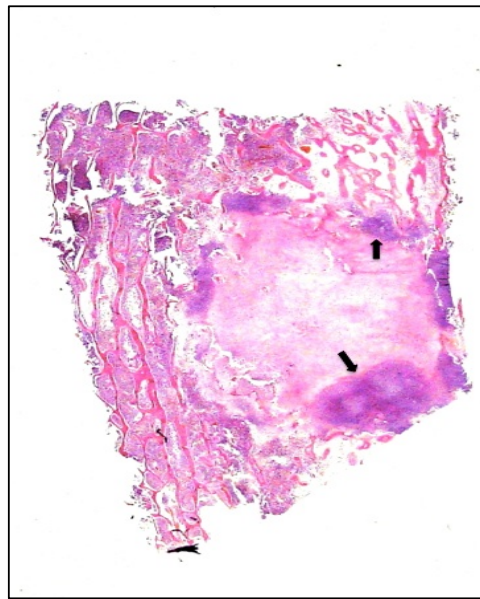


Fig. 9. Subgross image from the metaphyseal region of the proximal humerus shown in Figure 5. Osteolytic metastasis of osteoblastic osteosarcoma. There is a central and focally extensive area of necrosis (characterised by loss of trabecular bone) surrounded by neoplastic nodules (arrows). Haematoxylin and eosin.

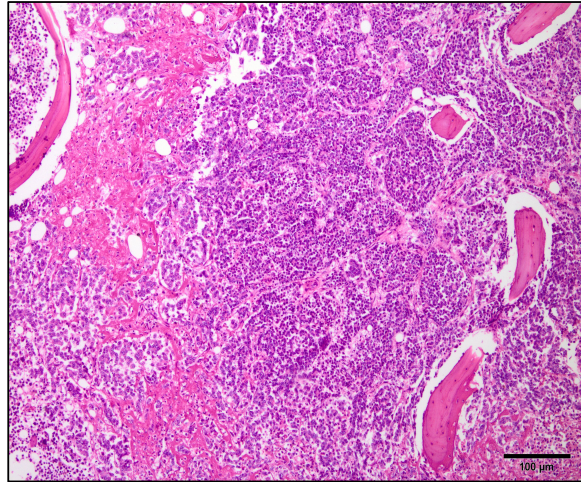


Fig. 10. Humeral metastasis of a simple mammary carcinoma. There is a large tumoural mass invading the inter-trabecular spaces. Only sparse, small and irregular shaped bone trabeculae are present. Small areas of bone marrow necrosis are also seen. Hematoxylin and eosin.

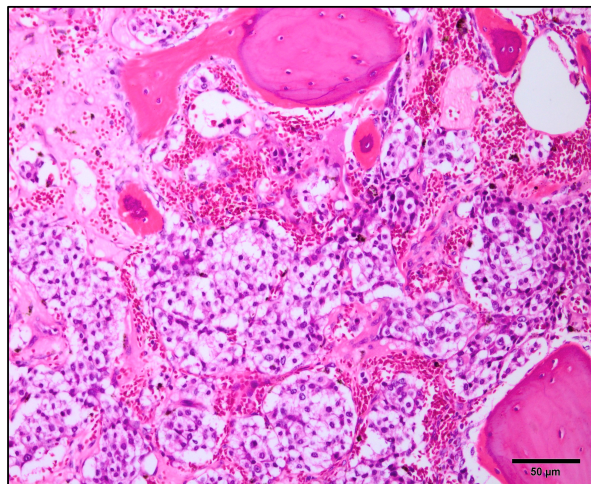


Fig. 11. Vertebral metastasis of a malignant pheochromocytoma. Neoplastic cells are grouped in small nests supported by a delicate fibrovascular stroma. Some small, immature and deformed bone trabeculae are observed. Haematoxylin and eosin.

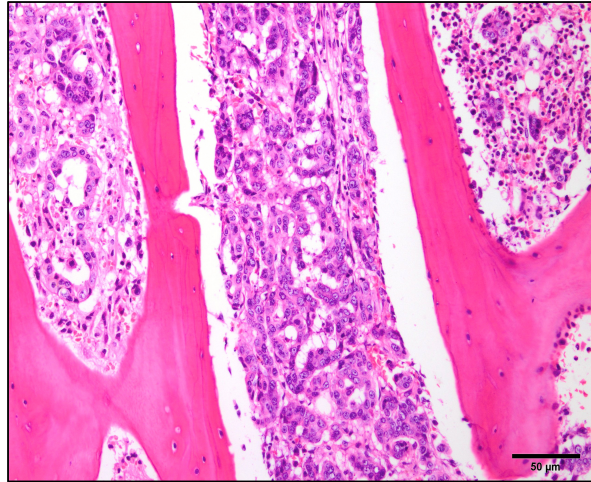


Fig. 12. Femoral metastasis of lung large cell carcinoma. Neoplastic cells are arranged in small acini that occupy the inter-trabecular spaces without causing any visible trabecular bone damage. Haematoxylin and eosin.

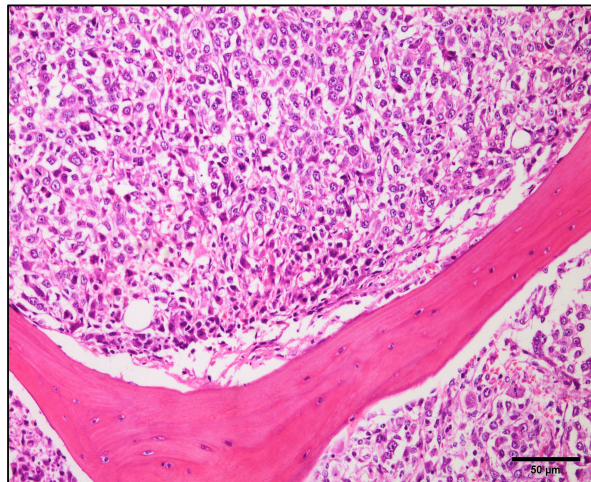


Fig. 13. Humeral involvement of a disseminated histiocytic sarcoma. The neoplastic cells adopt solid arrangement in the medullary space. Haematoxylin and eosin.

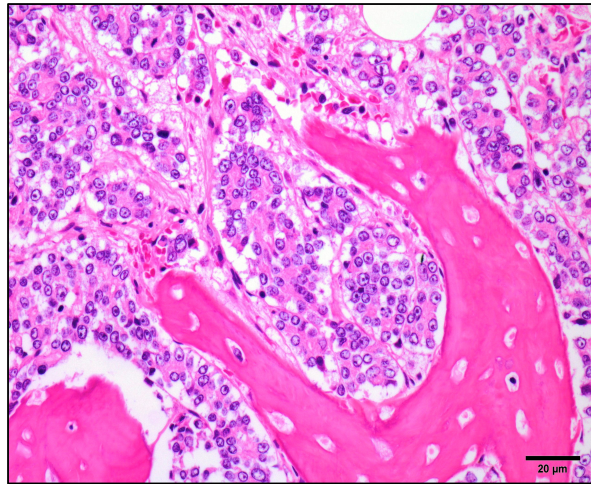


Fig. 14. Humeral metastasis of a mammary gland simple carcinoma. Groups of neoplastic acini detected between bone trabeculae. Haematoxylin and eosin.

5 ARTIGO 3 - Osteopatia hipertrófica em sete cães

Maria Elisa Trost, Glaucia D. Kommers, Taiara M. da Silva, Luiz Francisco Irigoyen, Rafael A. Fighera, Claudio S. L. Barros e Maria Andréia Inkelmann

(Artigo publicado na revista **Pesquisa Veterinária Brasileira**)

Pesq. Vet. Bras. 32(5):424-429, maio 2012

Osteopatia hipertrófica em sete cães¹

Maria E. Trost², Glaucia D. Kommers³, Taiara M. Silva⁴, Luiz F. Irigoyen³,
Rafael A. Figuera³, Claudio S.L. Barros³ e Maria A. Inkelmann²

ABSTRACT.- Trost M.E., Kommers G.D., Silva T.M., Irigoyen L.F., Figuera R.A., Barros C.S.L. & Inkelmann M.A. 2012. [**Hypertrophic osteopathy in seven dogs.**] Osteopatia hipertrófica em sete cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 32(5):424-429. Laboratório de Patologia Veterinária, Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil. E-mail: glaukommers@yahoo.com

Clinical and pathological aspects of hypertrophic osteopathy in seven dogs were studied. Affected dogs had clinical signs of bone involvement and lesions mainly in the long bones of the limbs. The lesions consisted of periosteal new bone formation detected on radiographic examination, inspection of bones during the necropsy, and with great detail, in macerated bone specimens. The bone proliferation observed was partially circumferential and occurred mainly in the diaphysis of long bones. It consisted of bone trabeculae of irregular size and thickness that were arranged perpendicularly to the original bone cortex. In all cases the lesions were associated with lung neoplasms (primary or metastatic).

INDEX TERMS: Diseases of dogs, bone pathology, periosteal proliferation, hypertrophic osteopathy, Marie's disease.

RESUMO.- Os achados clínico-patológicos de sete casos de osteopatia hipertrófica em cães foram estudados. Os cães afetados apresentavam sinais clínicos indicativos de envolvimento ósseo e lesões macroscópicas principalmente nos ossos longos dos membros. As lesões consistiram de neoformação óssea periosteal detectada em exame radiográfico, na inspeção óssea durante a necropsia e, com grande nível de detalhamento, em espécimes ósseos macerados. A proliferação óssea observada era parcialmente circumferencial e ocorreu principalmente na diáfise dos ossos longos. Era constituída por trabéculas ósseas de tamanho e espessura irregulares que estavam dispostas de forma perpendicular ao córtex ósseo original. Em todos os casos as lesões de osteopatia hipertrófica foram associadas a neoplasmas pulmonares (primários ou metastáticos).

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Doenças de cães, patologia óssea, proliferação periosteal, osteopatia hipertrófica, Doença de Marie.

INTRODUÇÃO

Osteopatia hipertrófica (OH) é uma síndrome clinicopatológica caracterizada por neoformação óssea periosteal ao longo da diáfise de certos ossos longos (Bergman 2001, Thompson 2007, Hammond et al. 2009). Ocorre de forma secundária a uma variedade de doenças, mas particularmente como síndrome paraneoplásica e em associação a doenças pulmonares crônicas (Madewell et al. 1978).

A doença, descrita pela primeira vez em humanos no final do século XIX sob a denominação de "doença de Marie" (em alusão ao médico francês responsável pelo diagnóstico, Pierre Marie) é também conhecida como osteopatia pulmonar hipertrófica, acropaquia óssea e osteoartropatia hipertrófica. A última denominação é usada para designar a doença em humanos devido ao frequente envolvimento articular, o que não ocorre nos cães, nos quais a lesão se concentra nos ossos (Goldstraw & Walbaum 1976, Liptak et al. 2004). Além de humanos e cães, espécies nas quais a doença ocorre com maior frequência, OH também tem sido descrita em gatos (Grierson et al. 2003, Johnson & Lenz 2011), equinos (Mair et al. 1996, Heinola et al. 2001, Enright et al. 2011), bovinos (Martin et al. 1971), veados (Ferguson et al. 2008), visons (Wilton & Graesser 1967), primatas e leões (Brodey 1971).

¹ Recebido em 3 de dezembro de 2011.

Aceito para publicação em 22 de dezembro de 2011.

Parte da Tese de Doutorado do primeiro autor.

² Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária área de concentração em Patologia Veterinária, Centro de Ciências Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brasil.

³ Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFSM, Av. Roraima 1000, Santa Maria, RS 97105-900. *Autor para correspondência: glaukommers@yahoo.com

⁴ Curso de Medicina Veterinária, CCR-UFSM, Santa Maria, RS. Bolsista PIBIC/CNPq/UFSM.

As lesões ósseas proliferativas normalmente estão confinadas à superfície dos ossos longos do esqueleto apendicular, especialmente nos ossos rádio, ulna, tíbia, metacarpo e metatarso (Liptak et al. 2004, Thompson 2007). Na maioria dos casos, os quatro membros são afetados de forma simétrica (Thompson 2007, Weisbrode 2007). Ao exame macroscópico, esses ossos têm a superfície irregular, porosa ou com aspecto que lembra um coral. Tais alterações são mais bem observadas em estudos radiológicos e em espécimes de osso macerado. No caso de lesões ósseas leves, a condição pode passar despercebida durante o exame clínico ou durante a necropsia (Thompson 2007).

O objetivo deste trabalho foi revisar os casos de osteopatia hipertrófica em cães necropsiados no LPV-UFSM num período de aproximadamente 12 anos. Foram revisados os aspectos clínico-epidemiológicos e, principalmente, os achados anatomopatológicos que caracterizam tal condição em cães.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo dos casos de OH diagnosticados na rotina de necropsias do Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV-UFSM) entre janeiro de 2000 e outubro de 2011. Dos protocolos de OH encontrados, foram obtidas informações epidemiológicas que incluíam a raça, a idade e o sexo dos cães, dados clínicos e achados radiológicos.

Foram revisadas e descritas detalhadamente as lesões macroscópicas (vistas na necropsia e em peças maceradas) e histológicas nos ossos afetados. Nos casos nos quais havia material emblocado em parafina, foram obtidas seções histológicas coradas pela hematoxilina-eosina (HE). Casos selecionados também foram corados pela técnica de Tricrômico de Masson (Kit EasyPath, Tricrômio de Masson com azul de anilina; Erviagas, cód. EP-142051).

RESULTADOS

Dados de anamnese, extraídos dos protocolos de necropsia, bem como alguns aspectos clínico-patológicos de sete casos de OH diagnosticados são apresentados no Quadro 1.

Foram afetadas três fêmeas e quatro machos, com média de idade de 11 anos (variando de oito a 14 anos). Seis

cães tinham raça definida, sendo quatro da raça Pastor Alemão. As principais queixas relacionadas às alterações ósseas foram: limitação nos movimentos dos membros, dor à palpação, aumento de volume e claudicação. A duração dos sinais clínicos variou de duas semanas a quatro meses. Em dois casos (Cães 3 e 6) não havia sinal clínico relacionado à condição. Nesses casos, e em outros três, as alterações ósseas somente foram detectadas no momento da inspeção do esqueleto, durante a necropsia. Dessa forma, em apenas dois dos casos (Cães 2 e 7) os cães foram submetidos à necropsia com o diagnóstico clínico de OH já estabelecido.

Nos sete casos de OH, a condição foi relacionada a neoplasmas que, de alguma forma, afetavam o pulmão, seja como neoplasma pulmonar primário ou metástases de tumores distantes. Em seis casos a lesão pulmonar consistia de metástases de neoplasmas extratorácicos. Dois deles eram neoplasmas malignos localizados na glândula mamária, um osteocondrossarcoma (Cão 1) e um carcinossarcoma (Cão 2). Um deles (Cão 7) tratava-se de um mixossarcoma intra-abdominal e em outro, o neoplasma primário estava localizado na bexiga e foi diagnosticado como carcinoma de células de transição (Cão 3). Nos demais casos associados a metástases pulmonares, o neoplasma primário tinha origem óssea, sendo um condrossarcoma escapular (Cão 4 [Fig.1]) e um osteossarcoma de costela (Cão 6). Em apenas um dos casos as lesões ósseas de OH foram atribuídas a um neoplasma primário intratorácico de origem pulmonar. O caso tratava-se de um osteossarcoma osteoblástico extraesquelético.

As lesões de OH estavam confinadas aos membros e eram bilaterais e simétricas. Os membros apresentavam aumento de volume firme, e havia resistência à movimentação das articulações. Na necropsia, os tecidos moles peri-esqueléticos e o perióstio das extremidades distais dos membros estavam por vezes perceptivelmente espessados e edematosos. Ocasionalmente, o perióstio e outros tecidos apresentavam petéquias e os vasos sanguíneos estavam ingurgitados.

As lesões osteoproliferativas ocorreram em diferentes ossos do esqueleto apendicular (Fig.2). Em cinco casos as

Quadro 1. Aspectos clínico-patológicos dos sete casos de OH em cães

Caso	Sexo	Idade (anos)	Raça	SC ¹ de envolvimento ósseo	Duração dos SC (semanas)	Condição associada	Envolvimento pulmonar
1	F ²	13	PA ³	Limitação de movimentos e dor a palpação	3	Osteocondrossarcoma mamário	Metástase
2	F	13	PA	Aumento de volume nos membros	4	Carcinossarcoma mamário	Metástase
3	F	14	SRD ⁴	Ausentes	-	Carcinoma de células de transição vesical	Metástase
4	M ⁵	10	PA	Claudicação nos membros torácicos	16	Condrossarcoma (esquelético [apendicular])	Metástase
5	M	10	PA	Aumento de volume nos membros e limitação de movimentos	2	Osteossarcoma osteoblástico (extraesquelético)	Primário
6	M	8	Cimarron	Ausentes	-	Osteossarcoma osteoblástico (esquelético [axial])	Metástase
7	M	9	Shar-pei chinês	Fraqueza e atrofia dos membros posteriores	3	Mixossarcoma intra-abdominal	Metástase

¹ SC = sinais clínicos; ² F = fêmea; ³ PA = Pastor Alemão; ⁴ SRD = sem raça definida; ⁵ M = macho.



Fig.1. Metástases pulmonares múltiplas de condrossarcoma escáspular em cão com osteopatia hipertrófica.



Fig.2. Osteopatia hipertrófica, espécimes macerados. Lesões osteoproliferativas envolvendo múltiplos ossos do esqueleto apendicular em cão com osteossarcoma pulmonar primário; a superfície dos ossos, especialmente na região diafisária, é notavelmente irregular.

lesões osteoproliferativas ocorreram nos quatro membros e nestes casos foram mais graves nos ossos distais (metatarsos, metacarpos e falanges) (Fig.3). Em um caso foram observadas lesões somente nos membros anteriores e em outro as alterações estavam confinadas aos fêmures. Em um dos casos (Cão 5) as escápulas também estavam envolvidas. Em todos os casos não foram observadas alterações no esqueleto axial.

As alterações macroscópicas consistiram de aposição de osso periosteal neoformado e acentuado espessamento do periósteo (Fig.4). O envolvimento foi maior na diáfise dos ossos e gradualmente menor nas regiões próximas às extremidades dos ossos. Na maior parte dos casos, tais lesões estavam ausentes nos epicôndilos e áreas de inserção dos tendões e articulações (Fig.5).

A proliferação na superfície dos ossos afetados era ex-cêntrica e parcialmente circunferencial. Ao corte longitudinal ou transversal dos ossos observou-se que essa proliferação consistia de trabéculas de osso esponjoso com espessura variável depositadas de forma perpendicular

sobre o córtex ósseo original (Fig.6). A camada óssea cortical estava intacta. Em alguns casos, entre o córtex ósseo original e a neoformação óssea periosteal havia um halo vermelho formado por medula óssea ativa (Fig.4).

Em dois casos o diagnóstico clínico havia sido confirmado através de exame radiológico. Em outros dois casos esse exame foi realizado após a necropsia do cão (para ilustração). As alterações radiológicas consistiram de proliferação óssea periosteal que apresentava aspecto radiado (Fig.7). Em alguns locais também foi possível detectar edema dos tecidos moles adjacentes aos ossos afetados.

Os detalhes da superfície óssea se tornaram mais evidentes em espécimes ósseos macerados. Nestes casos, o córtex ósseo estava recoberto por uma camada irregular



Fig.3. Osteopatia hipertrófica, espécimes macerados. Marcada neoformação óssea periosteal nos metacarpos e falanges de cão com osteossarcoma pulmonar primário.

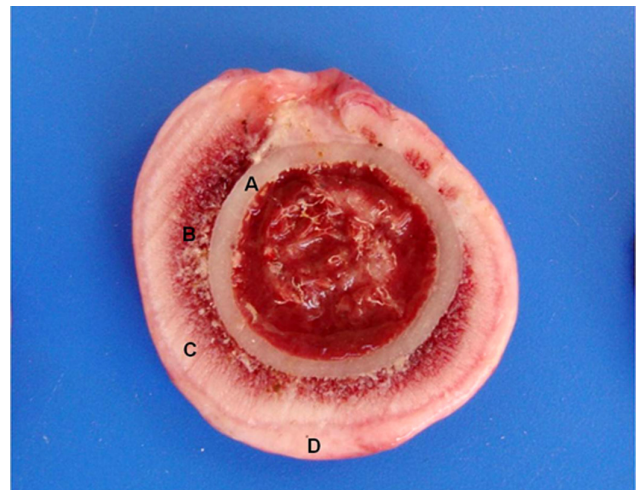


Fig.4. Osteopatia hipertrófica, corte transversal de úmero (região diafisária) de cão com osteossarcoma pulmonar primário. (A) Nota-se que o córtex ósseo está intacto. (B) Há um halo vermelho correspondente à área de medula óssea ativa em meio a trabéculas ósseas neoformadas. (C) As trabéculas estão mais densas externamente. (D) Acentuado espessamento dos tecidos periosteais.



Fig. 5. Osteopatia hipertrófica, espécimes macerados. Úmero e escápula de cão com osteossarcoma pulmonar primário; a proliferação óssea é acentuada e a região articular não está afetada.



Fig. 6. Osteopatia hipertrófica, espécime macerado, corte transversal de úmero (região diafisária) de cão com osteossarcoma pulmonar primário. Há proliferação periosteal excêntrica e parcialmente circunferencial constituída de trabéculas de osso esponjoso com espessura variável depositadas de forma perpendicular sobre o córtex ósseo original que está intacto.

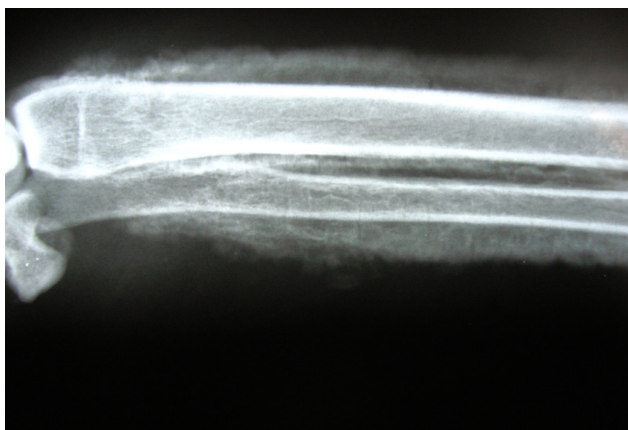


Fig. 7. Osteopatia hipertrófica, imagem radiológica; o rádio e a ulna apresentam acentuada proliferação periosteal vista como um aumento da radiopacidade de aspecto radiado.

de osso de aspecto poroso e frágil que, em muitos casos, lembrava o aspecto da superfície de um coral (Fig. 8).

As alterações histológicas observadas nos ossos afetados foram correspondentes ao aspecto macroscópico já descrito. Os depósitos osteoperiósticos eram bem demarcados do osso cortical e compostos por uma rede de trabéculas de osso primitivo (osso trançado [*woven bone*]) caracterizado, na coloração de hematoxilina e eosina, como trabéculas ósseas fracamente eosinofílicas (Fig. 9), com numerosos osteócitos em arranjo irregular. Através da coloração de Tricrômico de Masson essas trabéculas demonstraram ser constituídas predominantemente por colágeno, coradas em tons de azul, e em grande parte compostas por tecido conjuntivo (Fig. 10), enquanto que o osso original exibiu forte coloração vermelho-brilhante.



Fig. 8. Osteopatia hipertrófica, espécime macerado; cão com osteossarcoma pulmonar primário. Nota-se que os detalhes da superfície óssea do úmero são bastante evidentes; o córtex ósseo está recoberto por uma camada irregular de osso de aspecto poroso e frágil que lembra a superfície de um coral.



Fig. 9. Osteopatia hipertrófica, corte histológico da região diafisária de úmero; cão com mixossarcoma intra-abdominal. Os depósitos osteoperiósticos (OH) e o osso cortical (C) são separados por uma linha bem evidente (asterisco). O tecido ósseo proliferado é composto por uma rede de trabéculas anastomosantes de osso primitivo (osso trançado [*woven bone*]) com orientação perpendicular em relação ao córtex ósseo original. HE, obj. 10x.

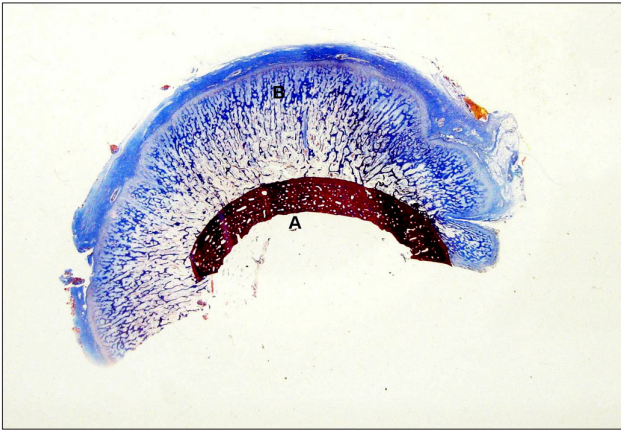


Fig.10. Osteopatia hipertrófica, imagem submacroscópica de corte histológico da região diafisária; cão com osteossarcoma pulmonar primário. (A) O córtex ósseo é corado em vermelho intenso. (B) As trabéculas ósseas neoformadas e o tecido conjuntivo coram em tons de azul. Tricrômico de Masson, obj.2,5x.

DISCUSSÃO

Osteopatia hipertrófica (OH) ocorre em associação a uma ampla variedade de doenças, sendo a maioria delas de natureza neoplásica. Dessa forma, a população de cães acometida pela condição é considerada muito heterogênea quando aspectos como faixa etária, raça e sexo são analisados (Brodey 1971). Embora, em uma revisão de 60 casos de OH o autor tenha encontrado um maior número de casos em cães da raça Boxer (Brodey 1971), não tem sido atribuída uma clara predisposição racial relacionada aos casos de OH em cães. A distribuição racial dos cães da área de abrangência do LPV-UFSM é desconhecida. No entanto, a ocorrência de quatro casos dos sete diagnosticados em cães da raça Pastor Alemão é um dado relevante.

Em relação à idade, a média de 11 anos encontrada nos cães deste estudo é mais elevada que a descrita em outros, nos quais uma média de idade próxima aos oito anos é relatada para cães com OH (Brodey 1971). Essa observação pode estar vinculada ao fato de que todos os casos de OH descritos neste estudo estavam relacionados a neoplasmas, que por sua vez tendem a ocorrer em cães mais velhos (Madewell 1981).

Em cães, os primeiros casos de OH foram diagnosticados em pacientes com tuberculose pulmonar (Madewell et al. 1978). No entanto, estudos abrangentes e relatos associaram a maior parte dos casos a neoplasmas pulmonares primários e metastáticos (Leighton & Stoyak 1953, Brodey 1971). As alterações ósseas observadas nos casos de OH não são complicações constantes em todos os tipos de neoplasmas e infecções pulmonares, mas podem ser consideradas uma seqüela de casos individuais nos quais certos pré-requisitos desconhecidos são preenchidos (Arlein & Pollock 1955).

Acredita-se que casos de OH sejam mais frequentes em cães com osteossarcoma, em que ocorram metástases para os pulmões (Brodey & Riser 1969, Thompson 2007). Casos de OH também tem sido frequentemente associados a metástases pulmonares de neoplasmas mamários, como

visto em dois dos casos estudados neste artigo. Tumores primários de pulmão, como o osteossarcoma pulmonar diagnosticado em um dos cães (Cão 5), e cujo caso muito semelhante foi relatado por Seiler (1979), também têm sido associados a OH em cães.

Em relação à OH não associada a neoplasmas, há casos descritos em cães com corpo estranho bronquial, abscessos pulmonares, endocardite bacteriana, persistência de ducto arterioso, infecção por *Dirofilaria immitis* e granuloma esofágico causado por *Spirocerca lupi* (Hesselink & Van der Tweel 1990, Anderson et al. 2004, Headley et al. 2005).

Embora as lesões intratorácicas e, especialmente as de origem neoplásica, sejam as mais frequentemente relacionadas à OH em cães, vários relatos associam a condição a neoplasmas extratorácicos. Dentre esses, destacam-se casos de neoplasmas do sistema geniturinário, como carcinoma renal, rabdmiossarcoma vesical e carcinoma prostático (Hammond et al. 2009).

Do ponto de vista clínico, a duração dos sinais associados à OH é um tanto incerta. O osso novo pode ser depositado com rapidez extraordinária e a espessura do córtex pode ser duplicada em poucas semanas (Thompson 2007, Weisbrode 2007). A limitação de movimentos que frequentemente é observada, e ocorreu em dois casos deste estudo, é atribuída aos depósitos periosteais que ocorrem nas extremidades dos ossos e não é necessariamente relacionada a qualquer alteração no tecido articular (Jaffe 1958). Em geral, o que chama atenção do clínico e direciona o diagnóstico é o acometimento bilateral e simétrico dos membros. Entretanto, nos sete casos aqui descritos, somente dois foram submetidos à necropsia com o diagnóstico de OH já estabelecido.

Mais de um século após a primeira descrição, a patogênese da OH ainda é um tanto obscura e muitas teorias tem sido propostas na tentativa de explicar como ocorrem as lesões (Liptak et al. 2004, Bergman 2001). O aumento do fluxo sanguíneo e a retenção de fluidos nos membros é uma observação consistente em vários estudos (Brodey & Riser 1969, Panciera et al. 2000, Thompson 2007). Essas alterações são seguidas por proliferação de tecido conjuntivo fibrovascular e periósteo e com subsequente deposição óssea (Panciera et al. 2000). Dentre as muitas hipóteses propostas destacam-se as que envolvem mecanismos hipóxicos, desvios arteriovenosos, reflexos neurogênicos e fatores humorais, porém nenhuma delas explica completamente as observações clínicas (Goldstraw & Walbaum 1976, Thompson 2007).

A teoria mais frequentemente mencionada para explicar os casos de OH relacionados a lesões intratorácicas é a que envolve mecanismos neurogênicos. Segundo essa hipótese, impulsos originados das lesões torácicas viajam, via nervo vago até o tronco encefálico e iniciam um reflexo de vasodilatação nos membros, tanto por meios humorais quanto neurogênicos. A validade desta teoria reside no fato de que as lesões regridem em alguns animais submetidos à vagotomia (Madewell et al. 1978, Thompson 2007). Outra hipótese bastante aventada é a que envolve a produção de substâncias similares a hormônios ou toxinas por alguns tumores que seriam capazes de estimular o neocrescimento periosteal (Goldstraw & Walbaum 1976).

CONCLUSÕES

Com base nos dados obtidos no presente grupo de casos pode-se afirmar que:

- 1) a OH ocorreu em cães adultos a idosos;
- 2) em associação a neoplasmas intratorácicos primários ou metastáticos;
- 3) sob a forma de lesões periosteais bilaterais e simétricas;
- 4) caracterizou-se pela deposição parcialmente circunferencial de trabéculas ósseas, principalmente na diáfise dos ossos longos;
- 5) e que o diagnóstico foi prontamente estabelecido a partir do exame cuidadoso do esqueleto na necropsia, nos casos que não tinham sido diagnosticados previamente por exame clínico.

Agradecimentos.- M.E. Trost e M.A. Inkelmann são bolsistas da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). G.D. Kommers é bolsista de produtividade em pesquisa (PQ-2) do CNPq.

REFERÊNCIAS

- Anderson T.P., Walker M.C. & Goring R.L. 2004. Cardiogenic hypertrophic osteopathy in a dog with a right-to-left shunting patent ductus arteriosus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 224:1464-1466.
- Arlein M.S. & Pollock S. 1955. Chronic pulmonary osteoarthropathy in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 126:195-197.
- Bergman P.J. 2001. Paraneoplastic syndromes, p.35-53. In: Withrow S.J. & MacEwen E.G. (Eds), *Small Animal Clinical Oncology*. 3rd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Brodey R.S. & Riser W. 1969. Canine osteosarcoma: A clinicopathological study of 194 cases. *Clin. Orth. Rel. Res.* 62:54-64.
- Brodey R.S. 1971. Hypertrophic osteoarthropathy in the dog: A clinicopathologic survey of 60 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 159:1242-1257.
- Enright K., Tobin E. & Katz L.M. 2011. A review of 14 cases of hypertrophic osteopathy (Marie's disease) in horses in the Republic of Ireland. *Equine Vet. Educ.* 23:224-230.
- Ferguson N.M., Lévy M., Ramos-Vara J.A., Baird D.K. & Wu C.C. 2008. Hypertrophic osteopathy associated with mycotic pneumonia in two juvenile elk (*Cervus elaphus*). *J. Vet. Diagn. Invest.* 20:849-853.
- Filgueiras R.R., Silva J.C.P., Vilória M.I.V., Odenthal M.E., Duarte T.S. & Lavor M.S.L. 2002. Osteopatia hipertrófica em cão: relato de caso. *Clin. Vet.* 36:28-32.
- Goldstraw P. & Walbaum P.R. 1976. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and its occurrence with pulmonary metastases from renal carcinoma. *Thorax* 31:205-211.
- Grierson J.M., Burton C.A. & Brearley M.J. 2003. Hypertrophic osteopathy secondary to pulmonary sarcoma in a cat. *Vet. Comp. Oncol.* 1:227-231.
- Hammond T.N., Turek M.M. & Regan J. 2009. What is your diagnosis? Metastatic anal sac adenocarcinoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 235:267-268.
- Headley S.A., Ribeiro E.A., Santos G.J.V.G., Bettini C.M. & Mattos Júnior E. 2005. Canine hypertrophic osteopathy associated with extra-thoracic lesions. *Ciência Rural* 35:941-944.
- Heinola T., Heikkilä M., Ruohoniemi M. & Sukura A. 2001. Hypertrophic pulmonary osteopathy associated with granular cell tumour in a mare. *Vet. Rec.* 49:307-308.
- Hesselink J.W. & Van der Tweel J.G. 1990. Hypertrophic osteopathy in a dog with chronic lung abscess. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 196:760-762.
- Jaffe H.L. 1958. Tumors metastatic to the skeleton, p.589-618. In: *Ibid.* (Ed.), *Tumors and Tumorous Conditions of the Bones and Joints*. Lea and Febiger, Philadelphia.
- Johnson R.L. & Lenz S.D. 2011. Hypertrophic osteopathy associated with a renal adenoma in a cat. *J. Vet. Diagn. Invest.* 23:171-175.
- Leighton R.L. & Stoyak J.M. 1953. Hypertrophic osteoarthropathy resulting from metastasis to the lungs in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 123:437-440.
- Liptak J.M., Monnet E., Dernel W.S. & Withrow S.J. 2004. Pulmonary metastatectomy in the management of four dogs with hypertrophic osteopathy. *Vet. Comp. Oncol.* 1:1-12.
- Madewell B.R., Nyland T.G. & Weigel J.E. 1978. Regression of hypertrophic osteopathy following pneumonectomy in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 172:818-821.
- Madewell B.R. 1981. Neoplasms in domestic animals: a review of experimental and spontaneous carcinogenesis. *Yale J. Biol. Med.* 54:111-125.
- Mair T.S., Dyson S.J., Fraser J.A., Edwards G.B., Hillyer M.H. & Love S. 1996. Hypertrophic osteopathy (Marie's disease) in Equidae: A review of twenty-four cases. *Equine Vet. J.* 28:256-262.
- Martin S.W., Pennock P.W. & Pass D. 1971. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in a cow. *Can. Vet. J.* 12:129-131.
- Panciera R.J., Mathew J.S., Ewing S.A., Cummings C.A., Drost W.T. & Kocan A.A. 2000. Skeletal lesions of canine hepatozoonosis caused by *Hepatozoon americanum*. *Vet. Pathol.* 37:225-230.
- Seiler R.J. 1979. Primary pulmonary osteosarcoma in a dog with associated hypertrophic osteopathy. *Vet. Pathol.* 16:369-371.
- Thompson K. 2007. Diseases of bones, p.2-180. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer N. (Eds), *Pathology of Domestic Animals*. Vol.1. 5th ed. Academic Press, San Diego.
- Weisbrode S.W. 2007. Bone and joints, p.1075-1076. In: McGavin M.D. & Zachary J.F. (Eds), *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 4th ed. Mosby, St Louis.
- Wilton G.S. & Graesser F.E. 1967. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in a mink. *Can. Vet. J.* 8:77-78.

6 DISCUSSÃO

O esqueleto é constituído por uma variedade de tecidos sujeitos a diferentes tipos de transformações neoplásicas que podem ser benignas (neoplasmas ósseos primários benignos) ou malignas (neoplasmas ósseos primários malignos). Da mesma forma, o tecido ósseo apresenta características peculiares que proveêm um microambiente favorável à presença e sobrevivência de células neoplásicas oriundas de diferentes neoplasmas extra-esqueléticos, sejam eles metastáticos ou multicêntricos (THOMPSON; POOL, 2002).

Em cães, neoplasmas ósseos primários têm sido estudados de forma ampla e por este motivo a literatura veterinária disponível fornece informações que auxiliam o diagnóstico preciso e direcionam a conduta terapêutica adequada, uma vez que este tipo de lesão implica em decisões clínico-terapêuticas muitas vezes radicais (BRODEY, 1979; DERNELL et al., 2001; THOMPSON; POOL, 2002; MORELLO et al., 2010).

No estudo dos neoplasmas ósseos primários em cães, assunto abordado no Artigo 1 que compõe esta, foram analisados aspectos epidemiológicos e, principalmente, patológicos referentes a este grupo importante de neoplasmas. Foram revisados, de forma retrospectiva, casos de neoplasma ósseos primários diagnosticados em necropsias de cães e materiais provenientes de biópsia remetidos ao LPV-UFSM num período de 22 anos. Os dados obtidos compartilharam muitas das informações previamente fornecidas em estudos semelhantes e, ao mesmo tempo, geraram novas informações.

É de consenso geral que, em cães, os neoplasmas ósseos primários malignos superam em grande número os neoplasmas benignos e o presente estudo desenvolvido corroborou essa informação. Dentre os 90 casos de neoplasmas ósseos primários diagnosticados, somente um era benigno e dentre os malignos, osteossarcomas corresponderam à vasta maioria (86,7% dos casos). Neste contexto, por ser o mais prevalente, foi dada especial ênfase à análise de aspectos epidemiológicos e patológicos dos casos de osteossarcoma.

Osteossarcomas são neoplasmas heterogêneos quanto a localização, apresentação radiológica, subtipos histológicos, localização de metástases e progressão e resposta a tratamentos (SELVARAJAH; KIRPENSTEIJN, 2010). No entanto, algumas aspectos importantes facilitam o reconhecimento deste tipo de neoplasma, os quais foram abordados no Artigo 1 desta tese.

Osteossarcoma foi diagnosticado principalmente em cães adultos (média de idade de 7,4 anos) e em cães de raças de grande porte ou gigantes. As lesões ocorreram com maior frequência no esqueleto apendicular e nos membros anteriores (úmero), em vez de nas metáfises distais de rádio e ulna, como citado por alguns autores (BRODEY 1979, DERNELL et al. 2001, THOMPSON; POOL, 2002, MORELLO et al., 2010). Osteossarcoma osteoblástico foi o tipo histológico mais prevalente. Na maioria dos cães que foram submetidos à necropsia, metástases foram observadas, sendo as pulmonares as mais prevalentes.

Em animais, ao contrário do que ocorre em humanos, as metástases ósseas são consideradas incomuns a raras. Dessa forma, metástases ósseas e neoplasmas multicêntricos com envolvimento ósseo em cães, alvo do estudo que gerou o Artigo 2 da presente tese, são um assunto pouco explorado em medicina veterinária.

A maioria dos dados disponíveis na literatura é derivada de relatos de casos individuais, ao mesmo tempo em que os estudos mais abrangentes, são relativamente antigos. Este tipo de lesão óssea neoplásica foi constatada em 21 de 110 cães necropsiados no LPV-UFSM durante um período de três anos, os quais tiveram o esqueleto sistematicamente examinado.

Em geral, a distribuição dos casos de acordo com os sexos foi muito semelhante e diferentes raças foram afetadas. Foram afetados cães com idade média de 9 anos (mais velhos que os cães com neoplasmas ósseos primários incluídos no Artigo 1 desta tese, os quais apresentavam média de idade de 7,4 anos).

Semelhantemente ao que ocorre em humanos, a glândula mamária foi a origem da maioria dos tumores que metastatizaram para os ossos. Depois da glândula mamária, neoplasmas originados no sistema músculo-esquelético e respiratório foram os mais prevalentes. A maioria das metástases foi detectada macroscopicamente e ocorreu em múltiplos ossos. No entanto, em cerca de um quarto dos casos, as metástases só puderam ser observadas microscopicamente, o que, neste caso, reforça a importância do exame histopatológico para o diagnóstico.

Dentre os ossos afetados, vértebras e úmero foram os mais frequentemente acometidos. Com relação às metástases únicas, e especialmente aquelas localizadas nos ossos longos proximais, como úmero, por exemplo, estas devem ser cuidadosamente diferenciadas de tumores ósseos primários que também são frequentemente diagnosticados nessa região (BRODEY et al., 1966; BRODEY; RISER, 1969; MORELLO et al., 2010).

Os resultados obtidos neste estudo revelaram uma prevalência relativamente alta de metástases e/ou envolvimento ósseo em neoplasmas multicêntricos em cães e, dessa forma, a ocorrência de metástases ósseas e envolvimento ósseo em neoplasmas multicêntricos parece ser muito maior do que tem sido descrita. Ao mesmo tempo, o presente estudo, além de fornecer dados novos e mais precisos acerca do envolvimento ósseo por neoplasmas de diferentes origens, serve como um incentivo para a avaliação óssea metódica na rotina de necropsia de cães.

Casos de osteopatia hipertrófica, uma alteração óssea muitas vezes de natureza paraneoplásica, constituíram o Artigo 3 desta tese. Os cães afetados apresentavam sinais clínicos indicativos de envolvimento ósseo e lesões macroscópicas características, principalmente nos ossos longos dos membros. As lesões consistiram de neo-formação óssea periosteal detectada em exame radiográfico, na inspeção óssea durante a necropsia e, com grande nível de detalhamento, em espécimes ósseos macerados. Em todos os casos as lesões de osteopatia hipertrófica foram associadas a neoplasmas pulmonares (primários ou metastáticos), incluindo dois casos de metástases pulmonares de neoplasmas ósseos primários (um osteossarcoma e um condrossarcoma), os quais foram incorporados também ao estudo que constitui o Artigo 1, e um caso de osteossarcoma (extra-esquelético) primário de pulmão.

7 CONCLUSÕES

Os principais resultados obtidos nos três estudos que compõe esta tese geraram as conclusões listadas a seguir:

Artigo 1:

- Neoplasmas ósseos primários malignos em cães foram muito mais prevalentes que os neoplasmas primários benignos;
- Osteossarcoma é o neoplasma mais prevalente;
- O esqueleto apendicular é mais afetado que o axial e a maioria dos casos ocorre nos membros anteriores, especialmente no úmero;
- O tipo histológico mais prevalente foi o osteossarcoma osteoblástico;
- A maioria dos cães necropsiados apresentavam metástases que ocorreram principalmente para os pulmões;

Artigo 2:

- Uma prevalência de 19,1% de metástases ósseas e envolvimento ósseo por neoplasmas multicêntricos em cães foi observada;
- A glândula mamária foi o local de origem da maioria destes neoplasmas seguida do sistema músculo-esquelético e do sistema respiratório;
- A maioria das lesões ósseas foi observada macroscopicamente, no entanto, em cerca de um quarto dos casos o diagnóstico somente foi estabelecido após o exame histopatológico;
- Na maioria dos casos as lesões metastáticas envolveram múltiplos ossos, e dentre estes, vértebras e úmero foram os mais frequentemente afetados;

Artigo 3:

- Osteopatia hipertrófica ocorreu em cães adultos a idosos;
- Ocorreu em associação a neoplasmas intratorácicos primários ou metastáticos;
- Sob a forma de lesões periosteais bilaterais e simétricas caracterizadas pela deposição parcialmente circunferencial de trabéculas ósseas, principalmente na diáfise dos ossos longos;
- O diagnóstico foi prontamente estabelecido a partir do exame cuidadoso do esqueleto na necropsia, nos casos que não tinham sido diagnosticados previamente por exame clínico.

8 REFERÊNCIAS

ADLER, C. P. **Bone diseases: macroscopic, histological, and radiological diagnosis of structural changes in the skeleton.** Berlin: Springer, 2000, 588 p.

BRODEY, R. S. et al. Metastatic bone neoplasms in the dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 148, n. 1, p. 29-43, jan,1966.

BRODEY, R. S.; RISER, W. Canine osteosarcoma: a clinicopathological study of 194 cases. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, Philadelphia, v. 62, n., p.54-64, jan-feb,1969.

BRODEY, R. S. The use of naturally occurring cancer in domestic animals for research into human cancer: general considerations and a review of canine skeletal osteosarcoma. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, New Haven, v. 52, n. 4, p. 345-361, jul-aug, 1979.

COOLEY, D. M.; WATERS, D. J. Skeletal neoplasms of small dogs: a retrospective study and literature review. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 33, n. 1, p. 11-23, jan-feb, 1997.

COOLEY, D. M.; WATERS, D. J. Skeletal metastasis as the initial clinical manifestation of metastatic carcinoma in 19 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 12, n. 4, p. 288-293, jul-aug, 1998.

CHIANG, Y. C. et al. Hypertrophic osteopathy associated with disseminated metastases of renal cell carcinoma in the dog: a case report. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 69, n. 2, p. 209-212, feb, 2007.

CHUN, R.; LORIMIER, L.P. Update on the biology and management of canine osteosarcoma. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 33, n. 3, p. 491-516, may, 2003.

DERNELL, W. S. et al. Tumors of the skeletal system. In: MACEWEN, E. (Org.). **Small animal clinical oncology**, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001. p. 378-417.

DORFMAN, H. D. et al. World Health Classification of tumours of bone: Introduction. In: FLETCHER, C. D. M. et al. (Org.). **Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone.** IARC Press: Lyon, 2002, p. 227-232.

DUNN, M. E. et al. Hypertrophic osteopathy associated with infective endocarditis in an adult boxer dog. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 48, n. 2, p. 99-103, feb, 2007.

EGENVALL, A. et al. Bone tumors in a population of 400 000 insured Swedish dogs up to 10 y of age: incidence and survival. **Candian Journal of Veterinary Research**, Ottawa, v. 71, n. 4, p. 292-299, oct, 2007.

GOEDEGEBUURE, S. A. Secondary bone tumours in the dog. **Veterinary Pathology**, Basel, v. 16, n. 5, p. 520-529, sep, 1979.

GOLDSTRAW, P.; WALBAUM, P.R. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and its occurrence with pulmonary metastases from renal carcinoma. **Thorax**, London, v. 31, n. 2, p. 205-211, apr, 1976.

GOLDSCHMIDT, M. H.; HENDRICK M. J. Tumors of the skin and soft tissue. In: MEUTEN, D. J. (Org.), **Tumors in Domestic Animals**. 4th ed. Iowa State Press: Iowa, 2002. p. 99-101.

HENDRICK, M. J. et al. Histological classification of mesenchymal tumors of skin and soft tissue of domestic animals. **American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Comparative Oncology**. Armed Forces Institute of Pathology: Washington D.C., 1998. 64 p.

HIKADA, Y. et al. Primary Hemangiosarcoma of the humerus in a Maltese dog. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 68, n. 8, p. 895-898, aug, 2006.

JACOBS, R. M. et al. Tumors of the hemolymphatic system. In: MEUTEN D. J. (Org.), **Tumors in Domestic Animals**. 4th ed. Iowa State Press: Iowa, 2002. p. 171-173.

JAFFE, H. L. **Tumors and tumorous conditions of the bones and joints**. 1st ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1958, 629 p.

JONGEWARD, A. J. Primary bone tumors. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 15, n. 3, p. 609-641, may, 1985.

KIM, D. Y. et al. Disseminated melanoma in a dog with involvement of leptomeninges and bone marrow. **Veterinary Pathology**, Thousand Oaks, v. 46, n. 1, p. 80-83, jan, 2009.
LEE-PARRITZ, D. E.; LAMB, C. R. Prostatic adenocarcinoma with osseous metastases in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 192, n. 11, p. 1569-1572, jun, 1988.

LIPTAK, J. M. et al. Pulmonary metastatectomy in the management of four dogs with hypertrophic osteopathy. **Veterinary Comparative Oncology**, Oxford, v. 2, n. 1, p. 1-12, mar, 2004.

LOUKOPOULOS, P.; ROBINSON, W. F. Clinicopathological relevance of tumour grading in canine osteosarcoma. **Journal of Comparative Pathology**, London, v. 136, n. 1, p. 65-73, jan, 2007.

FLORES, M. M. et al. Aspectos epidemiológicos e anatomopatológicos do hemangiossarcoma em cães: 40 casos (1965-2012). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 12, p. 1319-1328, dez, 2012

MEHL, M. et al. Spontaneous regression of osteosarcoma in four dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 219, n. 5, p. 614-617, sep, 2001.

MISDORP, W. Animal model: canine osteosarcoma. **American Journal of Pathology**, Philadelphia, v. 98, n. 1, p. 285-288, jan, 1980.

MISDORP, W.; DEN HERDER, B. A. Bone metastasis in mammary cancer - A report of 10 cases in the female dog and some comparison with human cases. **British Journal of Cancer**, London, v. 20, n. 3. p. 496-503, sep, 1966.

OWEN, L. N. Comparative aspects of bone tumours in man and dog. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, London, v. 60, n. 12, p. 55-56, dec, 1967.

RICCIO, A. I. et al. Metastatic carcinoma of the long bones. **American family physician**, Kansas city, v. 76, n. 10, p. 1489-1494, nov, 2007.

RU, G. et al. Host related risk factors for canine osteosarcoma. **The Veterinary Journal**, London, v. 156, n. 1, p. 31-39, jul, 1998.

SEILER, R. J. Primary pulmonary osteosarcoma in a dog with associated hypertrophic osteopathy. **Veterinary Pathology**, Basel, v. 16, n. 3, p. 369-371, may, 1979.

SELVARAJAH, G. T.; KIRPENSTEIJN, J. Prognostic and predictive biomarkers of canine osteosarcoma. **The Veterinary Journal**, London, v. 185, n. 1, p. 28-35, jul, 2010.

SLAYTER M. V. et al. **Histological classification of bone and joint tumors of domestic animals**. American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Comparative Oncology. Armed Forces Institute of Pathology: Washington D.C., 1994. 50 p.

THOMPSON, K. Bones and Joints. In: MAXXIE M. G. (Org.). **Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals**. 5th ed. v.1. Elsevier Limited: St. Louis, 2007. p. 1-180.

THOMPSON, R. R.; POOL, K. G. Tumors of bones. In: MEUTEN, D. J. (Org.), **Tumors in Domestic Animals**. 4th ed. Iowa State Press: Iowa, 2002. p. 245-317.

VIRK, M. S.; LIEBERMAN, J. R. Tumor metastasis to bone. **Arthritis research and therapy**, London, v. 9, suppl. 1, S5, p. 1-10, 2007.

WELLER, R. E. et al. Multiple skeletal metastases of osteogenic sarcoma in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 175, n. 1, p. 56-64, jul, 1979.

WEISBRODE, S. Bone and Joints. In: McGAVIN, M. D. & ZACHARY, J. F. (Org.) **Pathologic Basis of Veterinary Diseases**, 4th ed. St Louis: Missouri, 2007. p. 1041-1105.

9 APÊNDICES

Apêndice A – Dados referentes aos cães com neoplasmas ósseos primários recebidos na rotina de biópsias do LPV-UFSM

Protocolo	Raça	Porte	Sexo	Idade	Ossos afetados	Tipo histológico
V0048-92	Dogue Alemão	G ²	M ⁷	3	Úmero	OSA ¹⁰ osteoblástico
V0325-93	SRD ¹	ND ³	M	3	Fêmur	OSA osteoblástico
V0321-96	SRD	ND	F ⁸	9	Costela	Condroma
V0169-97	SRD	ND	NI ⁹	9	Crânio	Tumor ósseo multilobular
V0313-98	Rottweiler	GG	F	1,4	Rádio e ulna	OSA telangiectásico
V0254-99	Dobermann	G ⁴	F	8	Carpo	OSA
V0363-99	SRD	ND	F	8	Membro anterior	OSA
V0388-99	SRD	ND	M	13	Cavidade oral	OSA osteoblástico
V0747-01	Labrador	G	M	15	Úmero	OSA osteoblástico
V0128-03	Pastor Alemão	G	F	7	Vértebra	Hemangiossarcoma
V0747-04	SRD	ND	F	8	Escápula e úmero	OSA
V0863-04	Rottweiler	GG	F	6	Cavidade oral	OSA
V1126-04	Fila Brasileiro	G	M	8	Rádio e ulna	Condrossarcoma
V0045-05	Rottweiler	GG	M	9	Escápula	OSA
V0479-05	Akita	G	M	9	Membro anterior	OSA osteoblástico
V0935-05	Cocker	Md ⁵	M	16	Cavidade oral	OSA tipo células gigantes
V0187-06	Rottweiler	GG	F	4	Rádio e ulna	OSA osteoblástico
V0496-06	SRD	ND	M	9	Rádio e ulna	OSA osteoblástico
V0715-06	Cimarron	G/GG	F	7	Escápula e úmero	OSA telangiectásico
V0968-06	Rottweiler	GG	F	4	Rádio e ulna	OSA
V0615-07	Dálmata	Md/G	F	9	Cavidade oral	Tumor ósseo tipo células gigantes
V1272-07	São Bernardo	GG	M	10	Rádio e ulna	OSA
V1398-07	Cocker	Md	F	9	Escápula	OSA
V0141-08	SRD	ND	M	9	Dígitos MP	OSA tipo células gigantes
V0298-08	São Bernardo	GG	M	2	Rádio e ulna	OSA telangiectásico
V0432-08	Akita	G	F	7	Cavidade nasal	OSA
V0472-08	São Bernardo	GG	F	1,6	Rádio e ulna	OSA fibroblástico
V0525-08	Pastor Alemão	G	F	4	Membro anterior	OSA fibroblástico
V0549-08	SRD	ND	M	6	Calcâneo	OSA condroblástico
V0680-08	Poodle	P ⁶ /Md	F	9	Tíbia e fíbula	Hemangiossarcoma
V0148-09	Boxer	G	F	9	Escápula	OSA
V0557-09	Pastor Belga	G	F	6	Escápula	OSA osteoblástico
V0607-09	SRD	ND	M	5	Fêmur	Condrossarcoma
V0647-09	Rottweiler	GG	F	6	Rádio e ulna	OSA osteoblástico
V0754-09	Boxer	G	F	10	Costela	Condrossarcoma
V0814-09	SRD	ND	NI	13	Úmero	OSA osteoblástico
V1159-09	Bull Terrier	Md	F	8	Fêmur	Condrossarcoma
V1329-09	Basset Hound	G	F	12	Úmero	OSA osteoblástico
V0937-10	Beagle	Md	F	6	Úmero	OSA
V1001-10	Collie	Md/G	M	8	Tíbia e fíbula	OSA osteoblástico
V1278-10	Rottweiler	GG	M	NI	Fêmur	OSA osteoblástico
V1388-10	Rottweiler	GG	M	7	Rádio	OSA osteoblástico
V1455-10	Rottweiler	GG	M	1,8	Úmero	OSA tipo células gigantes
V0340-11	SRD	ND	M	7	Úmero	OSA osteoblástico

Legenda: SRD¹: sem raça definida; GG²: gigante; ND³: não determinado; G⁴: grande; Md⁵: médio; P⁶: pequeno; M⁷: macho; F⁸: fêmea; NI⁹: não informado; OSA¹⁰: osteossarcoma

Apêndice B - Dados referentes aos cães com neoplasmas ósseos primários recebidos na rotina de necropsias do LPV-UFSM

Protocolo	Raça	Porte	Sexo	Idade	Osso afetado	Classificação histológica	Metástases
Vn217-95	SRD ¹	ND ²	F ⁶	4	Tíbia e fíbula	OSA ⁸	Sim
Vn307-96	SRD	ND	M ⁷	11	Fêmur	OSA	Sim
Vn137-98	SRD	ND	M	3	Úmero	OSA fibroblástico	Não
Vn423-99	Dobermann	G ³	M	8	Fêmur	OSA	Sim
Vn040-00	SRD	ND	M	5	Mandíbula	OSA osteoblástico	Não
Vn020-02	Collie	Md ⁴ /G	F	8	Rádio e ulna	OSA	Não
Vn285-03	Fila Brasileiro	G	M	8	Fêmur	OSA fibroblástico	Não
Vn287-03	SRD	ND	M	2	Fêmur	OSA fibroblástico	Não
Vn351-03	Rottweiler	GG ⁵	M	10	Fêmur e tíbia	OSA condroblástico	Não
Vn382-03	SRD	ND	M	4	Úmero	OSA osteoblástico	Sim
Vn392-03	Boxer	G	F	7	Escápula e úmero	OSA tipo céls gigantes	Sim
Vn065-04	SRD	ND	F	9	Fêmur	OSA osteoblástico	Não
Vn098-04	Fila Brasileiro	G	F	7	Vértebra	OSA telangiectásico	Não
Vn314-04	Rottweiler	GG	F	6	Úmero	OSA condroblástico	Não
Vn324-04	Pastor Alemão	G	F	15	Escápula e úmero	OSA osteoblástico	Sim
Vn109-05	Fila Brasileiro	G	M	2	Escápula e úmero	OSA telangiectásico	Sim
Vn197-05	Akita	G	M	9	Úmero	OSA osteoblástico	Não
Vn226-05	Fila Brasileiro	G	F	4	Tíbia e fíbula	OSA osteoblástico	Não
Vn259-06	Collie	Md/G	M	7	Crânio	OSA	Não
Vn355-06	Rottweiler	GG	M	5	Carpo	OSA	Não
Vn309-07	Fila Brasileiro	G	M	10	Rádio e ulna	OSA osteoblástico	Não
Vn338-07	Rottweiler	GG	M	9	Ísquio e púbis	OSA condroblástico	Sim
Vn464-07	SRD	ND	M	10	Costela	OSA osteoblástico	Não
Vn497-07	São Bernardo	GG	F	10	Rádio e ulna	OSA osteoblástico	Sim
Vn533-07	Rottweiler	GG	F	5	Úmero	OSA osteoblástico	Sim
Vn030-08	SRD	ND	F	8	Cavidade nasal	OSA condroblástico	Sim
Vn037-08	Rottweiler	GG	F	12	Rádio e ulna	OSA telangiectásico	Não
Vn068-08	Rottweiler	GG	F	8	Úmero	OSA osteoblástico	Sim
Vn290-08	Dobermann	GG	F	9	Vértebra	OSA osteoblástico	Sim
Vn023-09	Rottweiler	GG	F	10	Úmero	OSA osteoblástico	Sim
Vn263-09	Rottweiler	GG	F	5	Úmero	OSA	Sim
Vn315-09	Rottweiler	GG	F	10	Úmero	OSA condroblástico	Sim
Vn345-09	São Bernardo	GG	M	9	Fêmur, ísquio e púbis	OSA osteoblástico	Sim
Vn386-09	SRD	ND	F	9	Maxila	Fibrossarcoma maxilar	Sim
Vn453-09	Rottweiler	GG	M	3	Úmero	OSA osteoblástico	Sim
Vn512-09	Rottweiler	GG	M	10	Costela	OSA osteoblástico	Sim
Vn049-10	São Bernardo	GG	M	9	Úmero	OSA fibroblástico	Sim
Vn264-10	Pastor Alemão	G	M	10	Escápula	Condrossarcoma	Sim
Vn502-10	Rottweiler	GG	F	6	Úmero	OSA telangiectásico	Sim
Vn525-10	SRD	ND	F	10	Metacarpo	OSA osteoblástico	Sim
Vn034-11	SRD	ND	M	5	Vértebra	OSA osteoblástico	Sim
Vn044-11	Rottweiler	GG	F	12	Vértebra	OSA tipo cél. gigantes	Não
Vn343-11	Cimarron	G	M	8	Costela	OSA osteoblástico	Não
Vn371-11	Rottweiler	GG	M	8	Fêmur e tíbia	OSA telangiectásico	Não
Vn467-11	Rottweiler	GG	M	8	Úmero	OSA	Sim

Legenda: SRD¹: sem raça definida; ND²: não determinado; G³: gigante; Md⁴: médio; GG⁵; F⁶: fêmea; M⁷: macho; OSA⁸: osteossarcoma.

Apêndice C – Dados referentes aos cães recebidos na rotina de necropsias do LPV-UFSM e tiveram o esqueleto examinado

	Protocolo	Raça	Idade	Sexo	Origem	Tipo histológico	Metástase óssea
1	Vn033/09	PB ¹	5	F ⁸	Mama	Carcinoma TP ¹²	Macro e Micro
2	Vn083/09	PA ²	8	F	Mama	Carcinoma anaplásico	Micro
3	Vn262/09	BC ³	6	F	Mama	Carcinoma TP	Macro e Micro
4	Vn263/09	Rottweiler	5	F	Osso	OSA ¹³ osteoblástico	Macro e Micro
5	Vn293/09	SRD ⁴	4	F	Pulmão	Carcinoma de grandes células	Micro
6	Vn336/09	Rottweiler	5	M ⁹	Multicêntrica	Histiocitose maligna	Macro e Micro
7	Vn357/09	SRD	11	M	Pele	Melanoma maligno	Macro e Micro
8	Vn376/09	SRD	10	F	Mama	Carcinoma anaplásico	Micro
9	Vn386/09	SRD	9	F	Osso	Fibrossarcoma maxilar	Macro e Micro
10	Vn569/09	Poodle	11	M	Adrenal	Feocromocitoma maligno	Invasão e Micro
11	Vn067/10	Poodle	13	F	Mama	Carcinoma simples	Macro e Micro
12	Vn248/10	PA	8	F	Mama	Osteocondrossarcoma	Macro e Micro
13	Vn438/10	SRD	11	F	Baço	Hemangiossarcoma	Macro e Micro
14	Vn414/10	SRD	13	F	Mama	Carcinoma sólido	Macro e micro
15	Vn502/10	Rottweiler	6	F	Osso	OSA telangiectásico	Macro e Micro
16	Vn049/11	SRD	8	F	Pulmão	Adenocarcinoma acinar	Macro e Micro
17	Vn050/11	Labrador	13	M	Ossos	Mieloma múltiplo	Macro e Micro
18	Vn067/11	Rottweiler	10	F	Osso	Mesenquimoma maligno	Macro e Micro
19	Vn145/11	SRD	7	F	Mama	Carcinoma anaplásico	Micro
20	Vn291/11	Cocker	16	F	Bexiga	CCT ¹⁴	Macro e Micro
21	Vn383/11	Shar-pei	9	M	ND ¹⁰ (intra-abd)	Mixossarcoma	Macro e micro
22	Vn373/09	Poodle	11	M	Pele	Carcinoma de gl. hepatoides	-
23	Vn066/09	Fila Bras. ⁵	10	M	Pele	Mastocitoma	-
24	Vn106/09	SRD	10	F	Bexiga	CCT	-
25	Vn140/09	Rottweiler	12	F	Mama	Carcinossarcoma	-
26	Vn200/09	SRD	14	F	Mama	Carcinoma TP	-
27	Vn219/09	PB	13	F	Mama	Carcinoma TP	-
28	Vn220/09	PA	10	F	Mama	OSA	-
29	Vn243/09	SRD	A ⁷	M	Multicêntrica	Linfoma de pequenas células	-
30	Vn259/09	PB	6	F	Mama	Carcinoma anaplásico	-
31	Vn265/09	Fila Bras.	10	F	Fígado	Colangiocarcinoma	-
32	Vn285/09	SRD	10	F	Mama	Carcinoma rico em lipídeos	-
33	Vn289/09	SRD	9	F	Mesentério	Lipossarcoma mixóide	-
34	Vn315/09	Rottweiler	9	M	Osso	OSA condroblástico	-
35	Vn322/09	Dachshund	14	F	Mediastino	Mesenquimoma maligno	-
36	Vn355/09	SRD	16	F	Mama	Carcinoma TP	-
37	Vn383/09	PA	14	F	Mama	Carcinoma simples	-
38	Vn412/09	Rottweiler	11	M	Multicêntrica	Hemangiossarcoma	-
39	Vn451/09	Boxer	10	M	ND	Carcinossarcoma	-
40	Vn453/09	SRD	3	M	Osso	OSA osteoblástico	-
41	Vn509/09	Rottweiler	8	F	Mama	Carcinoma simples	-
42	Vn512/09	Rottweiler	10	M	Osso	OSA	-
43	Vn524/09	SRD	16	F	Cavidade nasal	Adenocarcinoma	-
44	Vn557/09	SRD	12	M	Adrenal	Carcinoma	-
45	Vn583/09	SRD	NI	F	Mama	Carcinoma anaplásico	-

	Protocolo	Raça	Idade	Sexo	Origem	Tipo histológico	Metástase óssea
46	Vn587/09	Poodle	14	F ⁸	Mama	Carcinoma TP	-
47	Vn590/09	SRD	15	F	Aorta	Quimiodectoma	-
48	Vn652/09	SRD	14	F	Bexiga	CCT	-
49	Vn017/10	Boxer	9	M ⁹	Próstata (+ ¹¹)	Carcinoma anaplásico	-
50	Vn032/10	PA	A	M	Rim	Cistadenocarcinoma	-
51	Vn036/10	SRD	13	M	Cavidade oral	Melanoma maligno	-
52	Vn049/10	S. Bern. ⁶	9	M	Osso	OSA fibroblástico	-
53	Vn050/10	SRD	11	M	Fígado	Colangiocarcinoma	-
54	Vn053/10	Weim	15	M	Reto	Leiomiossarcoma	-
55	Vn060/10	Cocker	15	M	Fígado	Colangiocarcinoma	-
56	Vn064/10	SRD	A	F	Fígado	Colangiocarcinoma	-
57	Vn081/10	Dachshund	9	F	Multicêntrica	Hemangiossarcoma	-
58	Vn090/10	Dachshund	8	F	Mama (+)	Carcinoma simples	-
59	Vn137/10	Pinscher	7	M	Multicêntrica	Linfoma linfoblástico	-
60	Vn188/10	SRD	6	F	Multicêntrico	Linfoma	-
61	Vn227/10	SRD	10	F	Mama	Carcinoma em TM ¹⁵	-
62	Vn228/10	Rottweiler	8	F	Pele	Carcinoma de gl. sudorípara	-
63	Vn229/10	Akita	11	M	Baço	Hemangiossarcoma	-
64	Vn264/10	PA	10	M	Osso	Condrossarcoma(OH ¹⁶)	-
65	Vn273/10	Rottweiler	10	F	Fígado	Colangiocarcinoma	-
66	Vn274/10	Rottweiler	9	F	Mama (+)	Carcinoma em TM	-
67	Vn282/10	Boxer	13	M	Baço	Hemangiossarcoma	-
68	Vn297/10	Beagle	10	M	Multicêntrica	Sarcoma histiocítico	-
69	Vn300/10	Dober	1	M	Coração	Quimiodectoma	-
70	Vn311/10	Cocker	12	M	Fígado (+)	Hemangiossarcoma	-
71	Vn312/10	PA	10	M	Pulmão	OSA extra-esquelético (OH)	-
72	Vn318/10	SRD	15	F	Mama	Carcinoma TP	-
73	Vn324/10	Cocker	15	F	Mama	Carcinoma complexo	-
74	Vn330/10	SRD	8	M	Multicêntrica	Linfoma	-
75	Vn339/10	SRD	16	F	Mama	Carcinoma simples	-
78	Vn397/10	SRD	12	F	Mama	Carcinoma complexo	-
79	Vn408/10	Cocker	9	F	Pele	Mastocitoma de alto grau	-
80	Vn412/10	SRD	12	F	Mama	Carcinoma simples	-
81	Vn413/10	Dachshund	12	F	ND	Carcinoma	-
82	Vn418/10	Bull Terrier	4	F	Pulmão	Carcinoma acinar	-
83	Vn462/10	SRD	11	M	Fígado	Colangiocarcinoma	-
84	Vn497/10	SRD	13	F	Mama	Carcinossarcoma	-
85	Vn498/10	SRD	12	M	Fígado	Colangiocarcinoma	-
86	Vn503/10	Poodle	A	F	Fígado	Carcinoma hepatocelular	-
87	Vn505/10	Boxer	14	F	Fígado	Carcinoma hepatocelular	-
88	Vn016/11	SRD	10	F	Mama	Carcinoma simples	-
89	Vn031/11	Dálmata	7	F	Mama	Carcinoma TP	-
90	Vn034/11	SRD	5	M	Osso	OSA osteoblástico	-
91	Vn039/11	SRD	A	M	Mesentérico	Mesenquimoma maligno	-
92	Vn051/11	Labrador	7	F	Pele	Mastocitoma	-
93	Vn061/11	SRD	8	F	Mama	Carcinoma anaplásico	-
94	Vn066/11	SRD	11	F	Multicêntrico	Sarcoma histiocítico	-
95	Vn076/11	Boxer	13	M	Pele	Mastocitoma	-

	Protocolo	Raça	Idade	Sexo	Origem	Tipo histológico	Metástase óssea
96	Vn078/11	Rottweiler	A	F	Pele	Melanoma maligno	-
97	Vn124/11	Collie	16	F	Mama	Carcinoma sólido	-
98	Vn150/11	Pit Bull	9	F	Mama	Carcinoma simples	-
99	Vn153/11	Beagle	6	M	Testículo	Leydigoma	-
100	Vn287/11	Dachshund	11	F	Mama	Carcinoma simples	-
101	Vn343/11	Cimarron	8	M	Osso	OSA osteoblástico	-
102	Vn344/11	PA	11	M	Coração	Hemangiossarcoma	-
103	Vn371/11	Rottweiler	8	M	Osso	OSA telangiectásico	-
104	Vn380/11	SRD	11	F	Mama	Carcinoma TP	-
105	Vn405/11	Dachshund	12	F	Pulmão	Carcinoma bronquíolo-alveolar	-
106	Vn407/11	PA	11	F	ND (intra-abd) (+)	Mixossarcoma	-
107	Vn409/11	Fox Terrier	17	M	Pele (+)	Mastocitoma	-
108	Vn467/11	Rottweiler	8	M	Osso	OSA	-
109	Vn508/11	SRD	14	F	Mama	Carcinoma simples	-
110	Vn429/11	Poodle	12	M	Baço	Fibrossarcoma esplênico	-

Legenda: PB¹: Pastor Belga; PA²: Pastor Alemão; BC³: Border Collie; SRD⁴: sem raça definida; Fila Bras.⁵: Fila Brasileiro; São Bern.⁶: São Bernardo; A⁷: adulto; F⁸: fêmea; M⁹: macho; ND¹⁰: não determinado; +¹¹: casos com mais de um neoplasma maligno; TP¹²: Carcinoma túbulo-papilífero; OSA¹³: Osteossarcoma; CCT¹⁴: Carcinoma de células de transição; TM¹⁵: Carcinoma em tumor misto; OPH¹⁶: Osteopatia hipertrófica associada.

Casos com mais de um tipo de tumor potencialmente maligno

- Vn311/09 – Hemangiossarcoma hepático + carcinoma bronquíolo-alveolar
- Vn219/09 – Feocromocitoma + carcinoma mamário complexo + carcinoma túbulo-papilífero
- Vn509/09 – Carcinoma mamário + leiomiossarcoma uterino
- Vn017/10 – Carcinoma apócrino + carcinoma prostático
- Vn090/10 – Carcinoma mamário simples + carcinoma papilífero de serosa de ovário
- Vn274/10 – Carcinoma em tumor misto + feocromocitoma
- Vn438/10 – Hemangiossarcoma de baço + carcinoma em tumor misto + carcinoma túbulo-papilífero + carcinoma uterino
- Vn407/10 – Mixossarcoma intra-abdominal (provável baço) + carcinoma complexo
- Vn409/10 – Mastocitoma + carcinoma hepatocelular