ESTUDO ANATOMORADIOGRÁFICO DA CAVIDADE ORAL CANINA – REVISÃO DE LITERATURA

CABRAL, Adilson Paulo Marchioni¹; ENDO, Vanessa Tiemi¹; PEREIRA JUNIOR, Oduvaldo Câmara Marques²

1- Acadêmico do Curso de Medicina Veterinária –UEM;

2- Docente do Curso de Medicina Veterinária – UEM- Campus Umuarama;

odujunior@yahoo.com.br

Introdução

A utilização do desenho na medicina tem como função o aprimoramento do aprendizado, coordenação motora e memorização anatômica (LUCENA et al., 2014). O conhecimento da anatomia radiográfica é de suma importância para visualização e interpretação de patologias (SMALLWOOD & SPAULDING, 2010) e o desenho esquemático pode facilitar essa interpretação (LUCENA et al., 2014).

A cavidade oral representa a entrada do sistema digestivo e qualquer anormalidade, doença ou disfunção nesta região, tem capacidade de causar efeitos secundários ao animal (PACHALY, 2006). Problemas menores geram apenas um desconforto inicial, porém podem progredir a doenças orais severas e levar à diminuição da ingestão de água e alimento, causando alterações sistêmicas que por final, se não diagnosticados e tratados, podem levar a morte do animal (PACHALY, 2006; VENTURINI, 2006).

O exame radiográfico tem seu valor reconhecido para avaliação da cabeça, sendo um meio auxiliar de diagnóstico para lesões mandibulares e maxilares tanto no homem como nos animais (NEVES, 2007). A radiografia é uma projeção bidimensional, originada pela sobreposição de estruturas tridimensionais, alteradas em suas formas e dimensões. Por isso, é importante o conhecimento anatomoradiográfico de estruturas como maxila e mandíbula, as quais são passíveis de confusão no diagnóstico diferencial (ANTONIAZZI, 2008). A base para a interpretação radiográfica da cavidade oral (maxila e mandíbula) é o conhecimento anatômico ósseo. É necessário salientar o que é normal, e suas variações, para reconhecer alguma patologia, sendo que o diagnóstico diferencial é baseado em conhecimentos prévios de dados radiográficos (ANTONIAZZI, 2008; SMALLWOOD & SPAULDING, 2010).

As alterações patológicas da mandíbula e maxila nos cães são frequentemente observadas na clínica de pequenos animais, sendo que a etiologia e fisiopatologia destas afecções possuem variadas causas (NEVES, 2007). O exame radiográfico associado ao exame físico oral são os métodos de eleição para detecção de alterações ósseas da mandíbula e maxila canina (SMALLWOOD & SPAULDING, 2010; THRALL, 2014).

O presente trabalho objetivou realizar uma revisão de literatura sobre a anatomia radiográfica da cavidade oral de cães por meio de exames radiográficos e reproduções artísticas fiéis às imagens radiográficas, bem como das principais projeções para a mesma, correlacionando-as às principais alterações que podem ser visualizadas.

Desenvolvimento

1. Anatomia

A cavidade oral se divide em vestíbulo e a cavidade própria da boca. A cavidade própria da boca é o espaço delimitado pelas arcadas dentárias. Ela é cercada dorsalmente pelo palato, ventralmente pela língua e pela mucosa refletida, e lateral e rostralmente pelos dentes, arcos dentais e gengiva (DYCE et al., 2010). Os ossos da face formam as paredes das cavidades nasais, cujos assoalhos formam o teto ósseo da cavidade oral (maxila). O assoalho e as paredes laterais da cavidade oral são completadas pela mandíbula e sustentadas pelo osso hioide (KONIG et al., 2011).

1.1. Maxila

O maxilar forma a base óssea de grande parte da face rostral do crânio, contribuindo para formação das paredes laterais da face, das cavidades nasais e orais e do palato duro. Trata-se do maior osso da face, se articula com todos os ossos faciais e pode ser dividido em vários segmentos: corpo (face externa, interna e pterigopalatina), processo alveolar, palatino, frontal e zigomático (KONIG et al., 2011).

1.2. Mandíbula

As mandíbulas são estruturas ósseas que sustentam os dentes inferiores as quais se articulam nas fossas mandibulares dos processos zigomáticos dos ossos temporais. As duas mandíbulas unem-se rostralmente por uma sínfise, e são divididas em corpo (parte horizontal) e ramo (parte vertical) (KONIG et al., 2011). A metade dorsal do ramo é o processo coronóide. Sua margem alveolar contém alvéolos para as raízes dentárias (14 dentes decíduos e 19 permanentes). O forame mandibular é a abertura caudal do canal mandibular, que se inicia na base do ramo e atravessa o corpo, por onde passam a artéria, a veia e o nervo alveolares inferiores (EVANS & DELAHUNTA, 2001; SMITH, 2006).

Na maioria das espécies, as duas metades da mandíbula estão firmemente fundidas, mas no cão (e nos ruminantes) se articulam por meio de uma sínfise, formando uma articulação. Esta permite pequenos movimentos que asseguram um mecanismo cortante mais efetivo (DYCE et al., 2010).

1.3. Dentes

Os dentes desenvolvem-se de forma diferente em cada região da boca conforme a sua função e são divididos em incisivos, caninos, pré-molares e molares. O conhecimento da fórmula dentária fisiológica é importante para reconhecimento de alterações dentárias. O cão filhote possui 28 dentes sendo: 12 incisivos, 4 caninos e 12 pré-molares; já o adulto apresenta 42 dentes, sendo 12 incisivos, 4 caninos, 16 pré-molares e 10 molares (KONIG et al., 2011; GOUVEIA, 2009).

1.4. Osso Alveolar

O osso alveolar é dividido em quatro camadas: o periósteo, o osso compacto, o osso trabecular e o osso alveolar propriamente dita (membrana cribiforme). A membrana cribiforme é mais densa quando comparada ao trabecular e por isso ao exame radiográfico apresenta-se mais radiopaco, formando uma linha chamada "lâmina dura" (KONIG et al., 2011; THRALL, 2014).

1.5. Articulação temporomandibular (ATM)

A ATM é uma articulação sinovial entre o ramo mandibular e a parte escamosa do osso temporal (DYCE et al., 2010). Trata-se de uma articulação condilar cuja as faces articulares não correspondem uma com a outra, e para compensar essa incongruência existe um disco fibrocartilaginoso delgado no cão que se interpõe entre as faces articulares. Ela é formada pela cabeça do processo coronóide da mandíbula e pela área articular tripartida do osso temporal (KONIG, et al, 2011).

2. Projeções radiográficas

A complexidade anatômica do crânio torna indispensável um posicionamento radiográfico padronizado e reproduzível para que elimine fontes de variação que podem complicar a interpretação. Para que isso seja possível, é recomendável que o animal esteja sedado ou, preferencialmente, sob anestesia geral (THRALL, 2014).

As projeções laterais, dorsoventrais (DV) e ventrodorsais (VD) são as projeções mínimas à serem projetadas para o crânio de caninos. Entre a DV e VD, a DV é preferível por comprimir levemente a mandíbula contra a mesa facilitando na obtenção de uma radiografia simetricamente posicionada. Para a projeção lateral, é recomendado que utilize esponjas radiolucidas para elevar o nariz e as mandíbulas, resultando em uma radiografia perfeitamente sobrepostas. A boca pode ser mantida fechada ou aberta com auxílio de um espelho. Para a avaliação de mandíbula ou maxila, é importante manter a boca aberta para eliminar a sobreposição (THRALL, 2014).

Devido à complexidade do crânio, muitas projeções auxiliares foram desenvolvidas para aumentar a distinção de certas regiões. Para a avaliação da maxila e mandíbula, as projeções radiográficas recomendadas são: 1) projeção em boca aberta esquerda 20° ventral direita dorsal, evidenciando a arcada dentária maxilar direita; 2) projeção em boca aberta direita 20° ventral esquerda dorsal, evidenciando a arcada dentária maxilar esquerda; 3) projeção boca aberta esquerda 20° dorsal direita ventral, evidenciando a arcada dentária mandibular direita; 4) projeção boca aberta direita 20° dorsal esquerda ventral, evidenciando a arcada dentária mandibular esquerda; 5) projeção dorsoventral intraoral da maxila, na qual o cassete é inserido na boca e os feixes de raio X direcionados à superfície dorsal da maxila, que oferece uma visão desobstruída da cavidade nasal (THRALL, 2014).

A projeção intraoral permite a visibilização morfológica de um dente em todas as suas particularidades. O reduzido tamanho dos filmes disponíveis em várias apresentações permite a sua adaptação ao paciente e a execução de radiografias mais precisas e sem sobreposição de imagens. É indicado sobretudo na avaliação das raízes dentárias que se encontram recobertas e nos ossos das mandíbulas e maxilas. É também muito utilizado em casos de fraturas, reabsorções dentárias, mobilidade dentária, abscesso periapical, neoplasia, edema facial e alteração de coloração dentária (ROZA & BARRIVIEIRA, 2012).

3. Afecções

Os estados patológicos que acometem a maxila e mandíbula são as fraturas, neoplasias, infecções, doenças proliferativas (osteopatia craniomandibular), cistos ósseos, luxação da articulação temporomandibular (ATM) e hiperparatireoidismo primário ou secundário (NEVES, 2007; FOSSUM, 2014).

3.1 Fraturas

As fraturas das estruturas ósseas da cavidade oral são de ocorrência frequente em cães e gatos (LOPES et al., 2005), constituindo 3 a 6% de todas as fraturas em caninos (OLIVEIRA, et al., 2012; LOTHAMER, et al, 2015). São classificadas conforme a etiologia, primariamente como traumáticas (incluindo acidentes automobilísticos, por arma de fogo, ferimentos, mordedura e quedas), patológicas, iatrogênicas e idiopáticas (LOPES et al., 2005). Geralmente são caracterizadas por edema, desvio dos segmentos ósseos, má oclusão dos dentes e saliva com presença de estrias de sangue (FOSSUM, 2014).

Aproximadamente em 70 % dos casos de fraturas de cavidade oral são abertas e contaminadas, uni ou bilaterais, únicas ou múltiplas. Sendo que as fraturas mandibulares são as fraturas maxilo-faciais mais comuns em pacientes veterinários. As fraturas mandibulares relatadas tendem a ocorrer na região molar de 41,5 - 47,1% dos casos (LOTHAMER, et al, 2015). Apesar das fraturas de sínfise serem as lesões mais comuns em gatos, a mesma também ocorre em cães, porém numa menor frequência, sendo a fratura na região pré-molar do corpo mandibular o local mais frequente no cão. As fraturas maxilares são relativamente raras comparadas com as fraturas mandibulares (NEVES, 2007).

As fraturas mandibulares podem ser secundárias ao trauma cefálico, periodontite grave (HARVEY & EMILY, 1993), neoplasia, periosteíte mandibular, osteodistrofia renal, nutricional e hipertrófica (FOSSUM, 2014). As causas patológicas são comuns em cães geriátricos de raças pequenas e “toy” (HOSKINS, 1990). O diagnóstico é baseado na história clínica de traumatismo no acometimento súbito e na presença de fratura palpável. A radiografia é de extrema importância para o discernimento do deslocamento das linhas de fratura e o exame completo deve ser sob anestesia ou sedação, porque estas podem ser de difícil visibilização (LEGENDRE, 2003), sendo que geralmente requer cinco incidências radiográficas (dorsoventral, lateral, direita e esquerda, oblíqua e intra-oral) devido à sobreposição das imagens (THRALL, 2014; FOSSUM, 2014).

3.2 Alterações Neoplásicas

A neoplasia oral representa o quarto local de ocorrência dos tumores nos animais domésticos e acomete 6% dos cães. Os tumores mais frequentes da cavidade oral são os adenomas, fibromas, hemangiomas, lipomas e osteossarcomas. Os tumores malignos e altamente invasivos podem resultar em fraturas espontâneas do maxilar ou mandíbula (WITHROW, 2012; De NARDI, 2012).

Os sinais clínicos comumente associados a tumores orais incluem relutância em comer, presença de alimentos mal digeridos nas fezes, halitose, perda de dentes, excessiva salivagem, hemorragias orais (periódicas ou persistentes), assimetria facial, perda de peso, má oclusão de evolução gradual e rápida e aumento de volume aparente (ETTINGER & FELDMAN, 2010).

A radiografia pode ser útil para avaliar o grau de envolvimento do osso e dos tecidos regionais, além de verificar a presença ou não de metástases pulmonares (NEVES, 2007).

3.3 Distúrbios metabólicos

As osteopatias mandibulares são alterações metabólicas responsáveis pela produção inadequada de osteoide, acarretando desordens na homeostase. Este desequilíbrio ocasiona formação ou reabsorção de tecido ósseo, levando as alterações no seu desenvolvimento (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

3.3.1 Osteopatia craniomandibular

A osteopatia craniomandibular (OCM) é uma doença proliferativa do osso trabecular, não neoplásica e que ocorre primariamente nos ossos do crânio (mandíbula, bula timpânica e os ossos frontal, parietal e maxilar) e, ocasionalmente, em ossos longos (WATSON et al., 1995). O osso lamelar existente é reabsorvido pelos osteoclastos e substituído por osso neoformado que se expande além dos limites do periosteio. A destruição osteoclástica é acompanhada por reação inflamatória e o osso normal é destruído e substituído por estroma vascular e fibroso (NEVES, 2007). Ocorre principalmente em animais jovens entre 3 a 8 meses de idade, sendo mais comuns nas raças West Highland White Terrier, Boston Terrier, Scottish Terrier e, em menor grau, nas raças Boxer, Labrador Retriever, Pinscher e Dogue Alemão. Os animais acometidos apresentam disfagia, orodinia, edema na região mandibular, hipotermia, linfadenopatia nos centros linfáticos da cabeça e mandíbula e assimetria facial (FORREST, 2014; LEITE, 2015).

Radiograficamente, a neoformação irregular é evidente nas regiões da mandíbula e bula timpânica, tendo uma tendência de aparecimento bilateral das lesões com destruição da camada cortical e invasão do espaço medular. A região da calota pode se apresentar espessada e a articulação temporomandibular pode estar acometida, impedindo com que o animal abra a boca adequadamente. É uma doença autolimitante, de etiologia desconhecida, na qual a proliferação óssea se encerra com a maturidade óssea (FORREST, 2014).

3.3.2 Hiperparatireoidismo primário ou secundário

O hiperparatireoidismo (HPT) primário (causado principalmente por adenoma, carcinoma solitário ou hiperplasia adenomatosa nas glândulas paratireóides) ou secundário (de causa renal ou nutricional) é resultado de uma síntese ou secreção excessiva do hormônio da paratireóide, levando à uma hipercalcemia e à reabsorção do osso subsequente. O sinal radiográfico precoce do HPT é a perda da lâmina dura, seguido da desmineralização total dos ossos do crânio. O nível de adelgaçamento da cortical e o grau de osteólise e osteomalácia vai depender da duração e severidade da doença. Em casos extremos, a desmineralização é seguida por hiperplasia do tecido fibroso (osteodistrofia fibrosa) (FORREST, 2014).

3.6 Cistos

Os cistos ósseos em sua maioria são benignos, podendo ter tamanho variável, com aspecto lobulado ou ondulado, sendo caracterizados como um achado radiográfico. Sua etiologia e patogenia ainda não estão estabelecidas (MATSUZAKI et al., 2003), mas sabe-se que se trata de uma lesão hemorrágica intramedular pós-traumática, podendo conter, ou não, fluido no seu interior (LAGO, 2006). É mais frequente na mandíbula e maxila e, ao exame radiográfico, se apresenta radiolucida, de contorno irregular e margens bem definidas. Embora as características radiográficas sejam sugestivas do diagnóstico, as mesmas não o confirmam e podem ser confundidas com uma grande variedade de lesões radiolucidas na mandíbula (NEVES, 2007).

3.7 Luxação da articulação temporomandibular (ATM)

A luxação de ATM ocorre normalmente após traumas externos (atropelamentos), sendo caracterizada pelo deslocamento do côndilo, podendo-se luxar sem haver fraturas devido ao considerável movimento de deslizamento lateral e à sincondrose da sínfise mandibular, que permite movimento independente dos ramos mandibulares. Esse deslocamento tende a ser na direção rostradorsal, uma vez que a luxação ventrocaudal é prevenida pelo processo retroarticular do osso temporal. A luxação normalmente é unilateral. Os principais achados clínicos consistem em alteração da oclusão dentária, dor na região da articulação afetada e limitação dos movimentos mandibulares. O diagnóstico é clínico e confirmado por exames radiográficos (THRALL, 2014).

3.8 Doença Periodontal

A doença periodontal envolve tanto tecido duro (cimento e osso alveolar), quanto tecidos moles (ligamento periodontal e gengiva) que cercam o dente. A retração gengival, hiperplasia e a reabsorção óssea na doença periodontal levam à perda do suporte do dente. Embora a radiografia forneça pouca informação sobre os tecidos gengivais, ela é uma etapa importante da avaliação de estruturas ósseas na doença periodontal. Os sinais radiográficos precoces da doença periodontal incluem uma superfície irregular e perda óssea da crista alveolar. A lâmina dura pode estar mal definida ou pode haver falta de continuidade. Conforme a doença progride, a reabsorção do osso se desenvolve de forma horizontal e longe da coroa, expondo então as raízes dentárias. O alargamento do espaço periodontal também é observado (HARVEY & EMILY, 1993; THRALL, 2014).

3.9 Abscesso periapical

A infecção periapical possui uma típica aparência radiográfica de halo radioluciente ao redor da raiz do dente afetado, com destruição do osso alveolar. Outros sinais que podem ser observados são ampliação do espaço periodontal circundando o ápice, lise óssea, esclerose, perda da lâmina dura e reabsorção da raiz dentária. É mais comum em animais idosos, e pode ser consequência de uma doença periodontal prévia ou fratura dentária. Em cães, as infecções do quarto pré-molar maxilar geralmente resultam em uma fístula de drenagem abaixo do olho do lado acometido (THRALL, 2014).

Conclusões

O uso de imagens radiográficas associado a ilustrações visando o estudo da anatomia da cavidade oral canina facilita o reconhecimento das estruturas anatômicas, bem como possibilita a identificação de diferentes afecções osteoarticulares e dentais, permitindo assim o rápido estabelecimento da terapia adequada.

Referências bibliográficas

- ANTONIAZZI, M. C. C.; CARVALHO, P. L. KOIDE, C. H. Importância do conhecimento da anatomia radiográfica para a interpretação de patologias ósseas. **Revista Gaúche de Odontologia**, Porto Alegre, v. 56, n.2, 2008. p. 195-199.
- DE NARDI, A. B.; ROZA, M. R. D. Neoplasias da Cavidade Oral em Cães e Gatos. In: ROZA, M. R. D. **Princípios de Odontologia Veterinária**. Ed. do Autor, Brasília, 2012. p. 118-146.
- DYCE, K.M.; SACK, W.O.; WENSING, C.J.G. Tratado de anatomia veterinária. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. Textbook of veterinary internal medicine. 7. ed. 2v. St. Louis: Saunders, 2010, 2217p.
- EVANS, H. E.; DELAHUNTA, A. **Guia para dissecação do cão**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 182.

- FORREST, L.J. Cavidades cranianas e nasal: Cães e Gatos. In: THRALL, D.E. Diagnóstico de Radiologia Veterinária. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p.114-134.
- FOSSUM, T. W. Cirurgia de pequenos animais. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- HARVEY, C.E.; EMILY, P. Small animal dentistry. Pensilvania: Mosby, 1993 p. 124-126.
- HOSKINS, D. J. Nutrition and nutritional disorders. In: _____. **Veterinary pediatric, dog and cats from birth to six months**. Philadelphia: W.B.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Biologia celular e molecular. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. pp. 3-4, 14-15, 296.
- KONIG, H.E.; SÓTONYI, P.; LIEBICH, H-G. Sistema Digestório. In: KONIG, H.E.; LIEBICH, H-E. Anatomia dos Animais Domésticos. 4.ed. Porto Alegre: ARTMED, 2011. p. 321-387.
- LAGO, C. A. et al. Cisto ósseo traumático em mandíbula: relato de caso. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco – Maxilo – Facial**, Camaragibe, v. 6, n. 2, p. 23-28, abr/jun, 2006.
- LEGENBRE, L. Intraoral acrylic splints for maxillofacial fracture repair. **Journal of Veterinary Dentistry**. Blacksburg, v. 20, n. 2, p. 70-78, 2003.
- LEITE, C.A.L. Crânio. In: FELICIANO, M.A.; CANOLA, J.C.; VICENTE, W.R.R. Diagnóstico por Imagem em cães e gatos.1.ed. São Paulo: MedVet, 2015. p.299-332
- LOPES, M. F. et al. Oral fractures in dogs of Brazil – a retrospective study. **Journal of Veterinary Dentistry**. Blacksburg, v. 22, n. 2, p. 86-90, 2005.
- LOTHAMER, C.; SNYDER, C. J.; DUENWALD-KUEHL, S.; KLOKE, J.; MCCABE, R. P.; VANDERBY JR, V. Crown preservation of the mandibular first molar tooth impacts the strength and stiffness of three non-invasive jaw fracture repair constructs in dogs. **Front. Vet. Sci**, v.1 n.1; 2015.
- LUCENA, G. C. M.; PASSOS, T. S.; DAHIA, G. O., BONFIM, L. F.; BRANCO, I.C., BARROS, R.A.; RABELO, D. R. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ANATOMIA, 26., 2014, Curitiba, PR. **Resumos de trabalhos...** Salvador: EBMS, 2014, p. 446.
- MATSUZAKI, H. et al. Mr imaging in the assessment of a solitary bone cyst. **European Journal of Radiology Extra**, Stuttgart, v. 45, n. 3, p. 37, 2003.
- NEVES, C. C. Estudo radiográfico retrospectivo de lesões ósseas mandibulares em cães. 2007. 46 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de pós-graduação em cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias do Câmpus de Jaboticabal – UNESP, Jaboticabal, 2007.
- OLIVEIRA, A. L. A.; DA SILVA, R. L. M. S.; ATALLAH, F. A.; MACEDO, B. A. **Fraturas de Mandíbula**. In: ROZA, M. R. Princípios da odontologia veterinária. Ed. do Autor, Brasília, 2012. p. 102-115.
- PACHALY, J. R. Odontostomatologia em animais selvagens. In: CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO DIAS, Z. S. **Tratado de animais selvagens**. São Paulo: Roca, 2006, cap.64.
- ROZA, M.R.; BARRIVIERA. M. **Radiologia Odontológica**. In: ROZA, M. R. Princípios da odontologia veterinária. Ed. do Autor, Brasília, 2012. p. 68 – 75.
- SMALLWOOD, J. E.; SPAULDING, K. A. Anatomia radiográfica do esqueleto apendicular. In: THRALL, D. E. **Diagnóstico de radiologia veterinária**. 5. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p.240- 281.
- SMITH, M. **Advanced oral fracture repair**. In: **World small veterinary association world congress 2006**. Disponível em: <<http://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?meta=Generic&pId=11242>> Acesso em: 05 Maio 2017.
- THRALL, D.E. Princípios de Interpretação Radiográfica do Esqueleto Axial. In: THRALL, D.E. Diagnóstico de Radiologia Veterinária. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- VENTURINI, F. A. **Estudo retrospectivo de 3055 animais atendidos no ODONTOVET (Centro Odontológico Veterinário) durante 44 meses**. 2006. 104 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária, Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, São Paulo, 2006.
- WATSON, A. D. J.; ADAMS, W. M.; THOMAS, C. B. Craniomandibular osteopathy em dogs. **Compendium Continued Education Practice Veterinary**, v. 17, n. 9, p. 11-922, 1995.
- WITHROW, S.J.; VAIL, M. D. Small animal clinical oncology. 5. ed. St Louis: Saunders, 2012.