

UNIVERSIDADE VILA VELHA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E MORFOMÉTRICA
DOS SARCOMAS DE TECIDOS MOLES EM CÃES E IMPACTO NO
PROGNÓSTICO**

ELLEN BETHÂNIA DE OLIVEIRA CAVALCANTI

VILA VELHA
MARÇO/ 2019

UNIVERSIDADE VILA VELHA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E
MORFOMÉTRICA DOS SARCOMAS DE TECIDOS MOLES EM CÃES E
IMPACTO NO PROGNÓSTICO**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, para a obtenção do grau de Mestra em Ciência Animal.

ELLEN BETHÂNIA DE OLIVEIRA CAVALCANTI

VILA VELHA
MARÇO/ 2019

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

C376c Cavalcanti, Ellen Bethânia de Oliveira
Caracterização clínica, histopatológica e morfométrica dos sarcomas de tecido moles em cães e impacto no prognóstico / Ellen Bethânia de Oliveira Cavalcanti. – 2019.
50 f.: il.

Orientador: Rodrigo dos Santos Horta.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal), Universidade Vila Velha, 2019.
Inclui bibliografias.

1. Histopatologia. 2. Tumores - medição. 3. Sarcoma - classificação. I. Horta, Rodrigo dos Santos. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 636.0896992

ELLEN BETHÂNIA DE OLIVEIRA CAVALCANTI

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E
MORFOMÉTRICA DOS SARCOMAS DE TECIDOS MOLES EM CÃES E
IMPACTO NO PROGNÓSTICO**

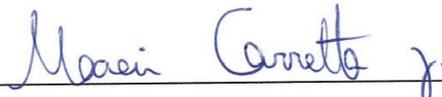
Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, para a obtenção do grau de Mestra em Ciência Animal.

Aprovada em 01 de março de 2019,

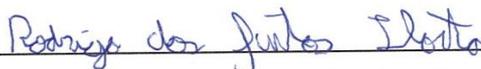
Banca Examinadora:



Prof. Dr. Clairton Marcolongo Pereira – UNESC



Prof. Dr. Moacir Carretta Junior – UVV



Prof. Dr. Rodrigo dos Santos Horta – UVV

Orientador

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer ao meu Deus, que de forma maravilhosa sempre me orienta a não desistir e me ajuda a lutar por meus sonhos. A Ele minha gratidão eterna. Jesus, obrigada por ser minha maior inspiração e por ter me deixado o maior exemplo de amor que a humanidade conheceu, agradeço ao Espírito Santo que não me deixa sozinha em nenhum instante, fazendo de mim morada! Senhor que o Teu Santo nome seja louvado em tudo o que eu fizer e que eu possa levar aonde eu for o teu amor! O versículo que compõe esse mestrado é: Por isso, por amor de Cristo, regozijo-me nas fraquezas, nos insultos, nas necessidades, nas perseguições, nas angústias. Pois, quando sou fraco é que sou forte (2 Coríntios 12:10).

Obrigada família, meu maior presente da parte de Deus! Você meu esposo David, por me proporcionar a segurança de um lar firmado na rocha e um amor que sempre supera minhas expectativas. Com você meu bem, é fácil vencer os desafios da vida!

A minha pequena Beatriz que veio em um momento em que eu não esperava e chegou literalmente me mudando de dentro pra fora e de fora pra dentro. Filha me perdoe por muitas vezes ter que abrir mão de estar com você para estar ligada aos estudos, um dia eu sei que vai entender!

A minha amiga-irmã Raiane Lecchi que mesmo na correria da vida arruma um tempo pra me ajudar e que nesse trabalho em especial me ajudou com as “maravilhosa” planilhas do excel. Eu quase pirei e você sempre tão de boa dizendo “é tranquilo amiga”.

A Minha cunha Bárbara que me ajudou a contar tantas “bolinhas” e a cuidar da nossa pequena Beatriz.

A minha amiga-irmã Elisa Laignier, que sempre está de prontidão e alerta a me estender a mão!

A minha amiga-irmã Jéssica Franciane, que entendeu meus apertos de horários, ajudando com a gestação, depois com Beatriz. Nós vencemos amiga! Entre trancos e barrancos, muitas emergências cirúrgicas, muitos horários de almoço esquecidos, alguns compromissos desmarcados em cima da hora e outros adiados... no final deu certo! Obrigada por sempre me receber com esse sorriso lindo, e com palavras de paz!

A minha irmã-amiga Ingrid Julianna (Jubis), que veio de férias desempenhar a função de tia-mãe, obrigada por ser sempre um auxílio em meio a aflição. Aos meus queridos pais que nunca medem esforços em me apoiar e sempre arrumam um jeitinho de me enfiar comida goela abaixo.

Ao querido pastor Félix e toda igreja que sempre oraram por mim e por meu lar.

Ao meu querido mestre professor Rodrigo Horta, sem palavras para descrever esse ser humano incansável apaixonado pela ciência e pela ética! Que Deus te abençoe todos os dias da sua vida! Obrigada pelos puxões de orelha e pelas cobranças! Se bem que quase enlouqueci com suas expectativas. Espero não ter te deixado frustrado, tenha fé professor, alunos bem melhores virão. kkkkkkkk... valeu mesmo!

Foram muitas pessoas importantes, vai ser difícil citar todas, o Bruno e o Leonardo da Patologia, Alice Rassele, Mayara Coutinho, Bruna Sena, enfim foram muitos humanos queridos e abençoados que me ajudaram a concluir esse sonho.

A todos vocês muito obrigada!

SUMÁRIO

RESUMO	V
ABSTRACT	VI
LISTA DE FIGURAS.....	VII
LISTA DE TABELAS	VIII
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 <i>Epidemiologia</i>	3
2.2 <i>Etiologia</i>	3
2.3 <i>Comportamento biológico</i>	4
2.4 <i>Diagnóstico</i>	6
2.5 <i>Caracterização dos sarcomas</i>	9
2.6 <i>Tratamento</i>	13
2.6.1 <i>Cirurgia</i>	13
2.6.2 <i>Radioterapia</i>	15
2.6.3 <i>Eletroquimioterapia</i>	17
2.6.4 <i>Quimioterapia</i>	18
2.7 <i>Prognóstico</i>	20
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	21
4. RESULTADOS.....	25
5. DISCUSSÃO	29
6. CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- imagem de campo histopatológico em objetiva de 40x, com gradícula contendo 500 pontos no Microsoft Power Point 2010.

Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier apresentando a sobrevida global de 30 cães com sarcoma de tecido mole. A mediana não foi atingida.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Sistema de graduação dos sarcomas de tecidos moles em cães (adaptado de Trojani et al., 1984).

Tabela 2: Estadiamento de sarcoma de tecidos moles em cães segundo a Organização Mundial de Saúde (adaptado de Hendrik et al., 1998).

Tabela 3: Graduação histopatológica proposta por Ogilvie et al. (1996).

Tabela 4: Dados individuais obtidos para os 30 cães com sarcomas de tecido mole.

Tabela 5: Tipo histológico e graduação segundo Trojani et al. (1984) e Ogilvie et al. (1996), para os 30 cães com sarcoma de tecidos moles

Tabela 6: Média e desvio-padrão para relação núcleo-citoplasma e número de vasos de acordo com a graduação seguindo os esquemas propostos por Trojani et al. (1984) e Ogilvie et al. (1996) para sarcomas de tecidos moles em cães.

Tabela 7: Correlações significativas dos dados da análise.

RESUMO

CAVALCANTI, Ellen Bethânia de oliveira, M.Sc., Universidade Vila Velha - ES, Março de 2019. **Caracterização clínica, histopatológica e morfométrica dos sarcomas de tecido mole em cães e impacto no prognóstico.** Orientador: Rodrigo dos Santos Horta.

Os sarcomas de tecidos moles (STM) representam um grupo heterogêneo de tumores com características histológicas e comportamento biológico similar. O grau histológico é o fator prognóstico mais importante nos STM, os graus mais elevados do tumor estão associados a um comportamento biológico mais agressivo, a taxas mais altas de recidiva local, metástases à distância e intervalos mais curtos livres de doença. Dessa forma a graduação oferece um direcionamento à terapia aplicada, uma vez que a taxa de metástase encontra-se mais associada ao grau do que ao tipo histopatológico, no entanto a classificação histopatológica convencional pode gerar variações de resultados. Nesse estudo objetivamos agregar mais parâmetros para a classificação dos Sarcomas com o intuito de promover um diagnóstico mais fidedigno e conseqüentemente um tratamento mais adequado para cada grau de tumor. Através da análise dos dados de 30 casos de STM atendidos no Hospital Veterinário da UVV, correlacionamos à caracterização clínica, a avaliação histopatológica e morfométrica, desses pacientes. Foi possível correlacionar a morfometria com as características clínicas e histopatológicas dos STM, demonstrando uma correlação positiva pelo teste de Spearman e uma maior relação núcleo-citoplasma e número de vasos de acordo com o grau de malignidade, para os tumores subcutâneos. Com esse estudo observou-se que a morfometria mostrou-se útil na avaliação dos STM, representando uma ferramenta adicional para caracterizar e melhor entender o comportamento biológico dos STM, entretanto, novos estudos são necessários para validarem essa técnica.

PALAVRAS-CHAVE: histopatologia, morfometria, neoplasia.

ABSTRACT

CAVALCANTI, Ellen Bethânia de oliveira, M.Sc., Vila Velha University - ES, March 2019. **Clinical, histopathological and morphometric characterization of soft tissue sarcomas in dogs and its impact on prognosis.** Advisor: Rodrigo dos Santos Horta.

Soft tissues sarcomas (STS) represents a heterogeneous group of tumors with histological characteristics and similar biological behavior. Histological grade is the most important prognostic factor in STS. Higher grades are associated with more aggressive biological behavior, higher rates of local recurrence, distant metastases and shorter disease-free intervals. Thus, grading offers a better direction to therapy. Metastasis rate are more associated with higher grades scores than the histopathological type of the tumor. The purpose of this study was to add more parameters for STS classification in order to promote a more reliable diagnosis and therefore a more appropriate treatment for each tumor. It was analyzed 30 cases of STM treated at the UVV Veterinary Hospital. Clinical, histopathological and morphometric parameters of these tumors was correlated. There were a positive correlation of the clinical aspects of the tumor and the histopathologic characteristics in Spearman test. Moreover, it was observed a greater nucleus-cytoplasm relationship and the number of vessels according to the degree of malignancy for subcutaneous tumors. It was concluded that the morphometry was useful in the evaluation of the STS, representing an additional tool for characterize and better understand the biological behavior of STS. However, further studies are needed to validate this technique.

INDEX TERMS: Histopathology, morphometry, neoplasm

1. INTRODUÇÃO

Os sarcomas de tecidos moles (STM) representam um grupo heterogêneo de tumores com características histológicas e comportamento biológico similar [15,25]. Histologicamente, estes tumores são derivados do ectoderma primitivo ou mesoderma embrionário, podendo se desenvolver em músculos, tendões, ligamentos, cápsulas articulares, fâscias, nervos, vasos sanguíneos e linfáticos [11,27]. Em cães ocorrem naqueles de meia idade a idosos, sem predisposição por sexo ou raça. [26]. Ocorrem frequentemente no tecido subcutâneo, representando entre 9 e 15% de todos os tumores cutâneos/subcutâneos [14,11,27]. Os STM incluem uma ampla variedade de tipos histológicos, incluindo fibrossarcoma, tumor maligno da bainha de nervo periférico (TBNP), hemangiopericitoma, mixossarcoma, lipossarcoma, leiomiossarcoma, rabdomyossarcoma, sarcoma sinovial e sarcoma indiferenciado [15,28].

A excisão cirúrgica ampla ou radical é o método mais eficiente para o tratamento destes tumores associada ou não a outras técnicas de controle local, como a eletroquimioterapia e a radioterapia [30,48]. A recorrência local é comum após ressecção conservadora/marginal, sendo a razão usual para o insucesso do tratamento. [1,2,3,14,20,27].

Nos casos de STM, a graduação do tumor oferece um direcionamento à terapia a ser instituída, uma vez que a taxa de metástase encontra-se mais associada ao grau do que ao tipo histopatológico [3,38], mas a classificação histopatológica convencional (Trojani) pode gerar variações associadas ao grau e até mesmo a análise subjetiva de patologistas diferentes. Por isso nesse estudo objetivamos correlacionar à caracterização clínica, a avaliação histopatológica (utilizando a classificação de Trojani e Ogilvie) e a avaliação morfométrica dos STM em 30 casos de STM atendidos no Hospital Veterinário da UVV, objetivando agregar mais parâmetros para a classificação dos Sarcomas promovendo um diagnóstico mais fidedigno e um tratamento mais adequado para cada grau de tumor.

De todos os tipos de neoplasias, os STM são considerados de rara ocorrência em seres humanos adultos, sendo mais frequentes nas crianças,

representando cerca de 6% das neoplasias em jovens de idade inferior a quinze anos, e a quinta causa de morte por câncer nesta faixa etária [24]. Assim, o estudo comparado em cães torna-se importante para desvendar uma possível etiologia comum. Visto que os animais de companhia estabelecem uma relação íntima com os seus responsáveis, partilhando de seu cotidiano, tais como hábitos alimentares, exposição a agentes poluentes de diversa natureza, modos de vida e até, por vezes, estados de estresse emocional. Constituindo por isso, modelo potencial de estudo comparado.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia

Cães de médio e grande porte são mais acometidos pelos STM, entretanto, não existe nenhuma predisposição racial aparente [12,27,32,27]. A proporção de machos e fêmeas é variável e não parece ter qualquer influência sobre o desenvolvimento da doença ou progressão. Os cães acometidos tendem a ser de meia-idade ou idosos, com uma idade média no momento do diagnóstico entre 10 e 11 anos [3,7,11,27]. No Reino Unido, representa o tumor mais diagnosticado e encaminhado para o tratamento radioterápico, em uma população de 3242 cães cobertos por uma única companhia de seguro, sendo estimada uma incidência de 146 casos em 100 mil cães por ano [13].

2.2 Etiologia

O conceito de origem histológica para estas neoplasias não está bem definido e salvo raras exceções, não existem evidências suficientes para considerar que estas lesões se originam a partir de tecidos bem diferenciados [23]. A constatação de que a maioria dos lipossarcomas ocorrem em locais desprovidos de tecido adiposo, a maioria dos rabdomiossarcomas ocorrem em locais desprovidos de tecido muscular esquelético, e a ocorrência de osteossarcoma extra esquelético, ilustra este ponto de vista. O conceito da existência de uma célula mesenquimatosa primitiva, progenitora deste tipo neoplásico, parece academicamente conveniente [9,23].

Há relatos de que a *Spirocerca lupi* pode ser capaz de invadir a parte inferior da parede do esôfago, e produzir granulomas de 1 a 2 cm de diâmetro, que podem progredir para fibrossarcomas ou osteossarcomas. Esses tumores comumente se estendem, provocando a ulceração da mucosa do esôfago. Há fortes evidências de que esse parasito tenha uma relação causal com a neoplasia, mas o mecanismo exato não foi ainda esclarecido [42,52].

A radiação tem sido relacionada ao desenvolvimento de sarcomas e há certamente um risco de que uma pequena proporção de pacientes humanos com

câncer (0,1%), que sobrevivem ao longo de cinco anos, após a radioterapia, desenvolvam sarcoma ósseo ou de tecidos moles [43].

O desenvolvimento de sarcoma em local de trauma ou inflamação é documentado em animais e pessoas, embora raramente [6,31,52,53]. Exemplos de tais sítios incluem tecido cicatricial após cirurgia, queimaduras térmicas ou químicas, locais e proximidades de implantes plásticos ou metálicos, geralmente após anos da cirurgia [2,35,44].

Tumores associados à aplicação de vacinas, outros fármacos ou mesmo à corpos estranhos são relatados nos gatos e nos seres humanos, no entanto, na maioria das vezes a causa da oncogênese do sarcoma é desconhecida [6,19,21,31,44].

2.3 Comportamento biológico

STM são tipicamente massas firmes, que expandem sob a pele. Nos cães, ocorrem mais frequentemente nos membros, constituindo 60% dos casos, enquanto o tronco (incluindo a cauda) está envolvido em cerca de 35% dos casos e a cabeça em 5% [1,3,14,27]. Eles geralmente não parecem causar dor ou desconforto, exceto quando a massa envolve ou comprime inervações. À palpação, a massa frequentemente encontra-se firmemente aderida aos tecidos adjacentes, envolta por uma pseudocápsula composta por tecido conjuntivo peritumoral [27].

Os STM geralmente crescem de forma centrífuga empurrando os tecidos de menor resistência. Com o crescimento contínuo do tumor, o tecido normal torna-se comprimido e atrofiado, formando uma cápsula fibrosa espessa (pseudocápsula) ao redor do tumor [1,3]. A pseudocápsula não é o limite para a invasão tumoral, mas pode fornecer uma barreira eficaz contra o crescimento e infiltração neoplásica, no entanto lesões de grau mais alto geralmente crescem mais rápido do que a cápsula fibrosa pode acompanhar, levando à ruptura e infiltração ao redor do tumor [14]. Nestes casos, a área ao redor da pseudocápsula, denominada zona reativa é um importante ponto de atividade neoplásica nascente e em evolução. A extensão desta zona não é bem definida, mas se o plano de excisão cirúrgica passa por essa área, há uma maior probabilidade de ocorrer recorrência tumoral. [1,3,27].

Esses tumores normalmente apresentam crescimento lento, mas em alguns casos podem crescer rapidamente, podendo ser acompanhados de hemorragia intratumoral e necrose [27]. Os graus mais elevados do tumor estão associados a um comportamento biológico mais agressivo, o que se traduz a taxas mais altas de recidiva local, metástases à distância e intervalos mais curtos de doença [11,38]. A prevalência do grau dos STM ainda não está totalmente esclarecida visto que as taxas podem ser influenciadas pelo local em que foram feitos os estudos, quando feitos em hospitais de atendimento geral os tumores de baixo grau predominam (51 a 84%) e tumores de alto grau são incomuns (6 a 7%) [3,38]. Em contraste, em estudos derivados de centros de referência oncológica os tumores de alto grau (23 a 29%) são mais comuns, essa diferença possivelmente ocorre pelo encaminhamento de casos mais complexos [20].

O potencial metastático dos STM é pouco descrito. Geralmente assume-se um potencial metastático baixo a moderado, mas existem controvérsias entre os diferentes autores que relatam taxas metastáticas de 7-41% com variância largamente atribuível aos dados das análises [2,10,20]. As metástases ocorrem preferencialmente para os pulmões, principalmente pela via hematogena, enquanto as metástases para linfonodos regionais são raras [14,21].

Recorrência local do tumor após a cirurgia pode se desenvolver entre 17 e 75% em todos os pacientes, com a recidiva associada a cinco vezes maior ao risco de morte. Como consequência, ressecção cirúrgica de margens laterais de 3 cm e plano fascial profundo têm sido tradicionalmente recomendadas para a gestão do STM [12,14,23].

Tumores classificados como grau I são predominantes na medicina veterinária e quando removidos com margens livres, raramente recidivam, cerca de 7% e as metástases são incomuns, com taxas de 7 a 13%[14,38]. Os tumores de grau II ocorrem com frequência intermediária e normalmente apresentam taxa de recorrência local cerca de 34%, mesmo quando excisados completamente [23], sendo que a taxa de metástase para este grau é variável de acordo com a literatura [2,14,23,38]. Outros estudos são necessários para estabelecer a diferença da taxa de metástase em tumores de graus I e II. Tumores de grau III são menos comuns, são considerados os STM de maior potencial de recidiva e metástase. A taxa de metástase

é mais elevada quando comparada aos outros dois graus, podendo ocorrer em até 41% dos casos e a taxa de recorrência chega a 75% [23, 38].

2.4 Diagnóstico

A suspeita clínica de STM pode ser indicada através de citologia de amostras obtidas por punção aspirativa com agulha fina, no entanto é necessário cuidado com a coleta da amostra e interpretação porque as células mesenquimais não esfoliam prontamente durante a aspiração [15,23]. A citologia pode auxiliar na diferenciação de massas não neoplásicas (como processos inflamatórios e cistos) e outros processos neoplasias como os tumores de células redondas e carcinomas [11,12,27]. O histórico clínico e a adequada descrição da massa é de valor inestimável para auxiliar o patologista na interpretação do diagnóstico [12,24].

Em virtude da limitação do exame citológico, o diagnóstico definitivo dos STM deve ser realizado por análise histopatológica, que permite avaliar o tipo de tumor e sua graduação [10,14]. O grau histológico é o fator prognóstico mais importante nos STM em seres humanos, e é provável que seja um dos critérios mais validados para prever o resultado em cães [3,2,38]. Conseqüentemente, a determinação pré-operatória do tipo histológico e grau do tumor por biópsia incisional é fundamental para identificar e direcionar os pacientes com maior risco de metástase influenciando assim, na decisão sobre tratamentos neoadjuvantes e adjuvantes, além da extensão da cirurgia [23].

Biópsias incisoinais podem ser realizadas com bisturi, punch, agulhas de biópsia ou trefinas [2,15]. O instrumento de biópsia pode ser inserido dentro do tumor por palpação direta, ou com a orientação do aparelho de ultrassom. As biópsias podem ser obtidas sob anestesia local com ou sem sedação ou anestesia geral, dependendo do temperamento do paciente ou da localização do tumor [3,15]. Pelo fato de pequenos fragmentos serem obtidos durante a coleta do material, são necessárias múltiplas amostras a partir de diferentes locais para melhorar o rendimento diagnóstico, devendo sempre evitar as áreas de necrose e inflamação [14,20,32].

O advento da imunohistoquímica melhorou o diagnóstico de STM [15]. A imunohistoquímica é utilizada para identificar proteínas filamentosas conservadas nas células neoplásicas e que remetem sua origem [13,15]. Esses filamentos intermediários são identificados por anticorpos monoclonais ou policlonais e são evidenciados por técnicas histoquímicas tradicionais, como o método da avidina-biotina-peroxidase [6]. Apesar da grande parte dos anticorpos e painéis disponíveis serem para uso em humanos, vários marcadores exibem reação cruzada com células animais, permitindo o emprego da imuno-histoquímica na Medicina Veterinária [23].

Quando a ressecção cirúrgica completa é possível ou quando a ressecção cirúrgica é feita marginalmente, de forma intencional, para complementação com radioterapia, o tumor deve ser submetido à avaliação histopatológica, mesmo que o diagnóstico já tenha sido confirmado, a fim de definir, com precisão, a graduação, e as margens cirúrgicas [1,7,11].

Nos casos de STM, a graduação do tumor como bem diferenciado (grau I), moderadamente diferenciado (grau II) e indiferenciado (grau III) oferece um direcionamento à terapia a ser instituída, uma vez que a taxa de metástase encontra-se mais associada ao grau do que ao tipo histopatológico [3,38].

Para graduação, os STM são avaliados de acordo com a diferenciação celular, taxa de mitose e ocorrência de necrose. Assim, os tumores que atingiram a soma final de 3 ou 4 pontos são classificados como grau I, de 5 a 6 pontos grau II e de 7, 8, ou 9 pontos como grau III, conforme demonstrado na tabela 1 [50].

Tabela 1: Sistema de graduação dos sarcomas de tecidos moles em cães (adaptado de Trojani et al., 1984).			
PONTUAÇÃO	DIFERENCIAÇÃO	MITOSES	NECREOSE
1	Assemelha-se a um tecido mesenquimal adulto normal	0 a 9	Nenhuma
2	Subtipo histológico específico	10 a 19	<50% necrose
3	Indiferenciado	= ou > 20	>50% necrose
ESCORE FINAL		Grau I: menor ou igual a 3 pontos. Grau II: de 4 a 5 pontos. Grau III: maior ou igual a 6 pontos.	

O estadiamento deve ser realizado logo após o diagnóstico do sarcoma, dado à sua importância no prognóstico e direcionamento da terapia a ser instituída. O

estadiamento se baseia no exame clínico e de imagem [7,27,32]. Tendo como objetivo a descrição detalhada da extensão da doença, tanto localmente quanto a distância [23,27,34]. Um sistema de estadiamento modificado foi descrito para os STM em cães. A mudança mais importante para o sistema atual de estadiamento sugerido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é a categorização do local da doença, com ênfase também na profundidade de invasão local além do tamanho do tumor. Um tumor superficial é definido como um STM localizado acima da fáscia superficial, não apresentando invasão nesse plano tecidual, enquanto um tumor profundo invade a fáscia superficial. (tabela 2) [23].

Tabela 2: Estadiamento de sarcoma de tecidos moles em cães segundo a Organização Mundial de Saúde (adaptado de Hendrik et al., 1998).
T: tumor primário T0: sem evidencia de tumor primário T1: tumor <5cm em sua maior dimensão T1a: Tumor superficial T1b: Tumor profundo T2: Tumor >5cm em sua maior dimensão T2a: Tumor superficial T2b: Tumor profundo
N: linfonodos regionais N0: sem comprometimento de linfonodos regionais N1: presença de linfonodos regionais comprometidos
M: Metástase à distância M0: Ausência de metástase à distância M1: metástase à distância
ESTÁDIOS: I: qualquer T, N0, M0, grau histológico I e II II: T1a-1b, T2a, N0, M0, grau histológico III III: T2b, N0, M0, grau histológico III IV: qualquer T, N1, qualquer M, M1, grau histológico I a III

Embora a incidência de metástases em linfonodos seja baixa [24,41], recomenda-se a palpação e citologia dos linfonodos regionais no momento do exame físico, principalmente em se tratando de STM de grau III [11,38].

Exames hematológicos e bioquímicos são indicados para a avaliação geral do paciente, porém normalmente os pacientes com STM cutâneo e subcutâneo não

apresentam alterações nestes exames, sendo indicados principalmente para identificar doenças concomitantes e como exames pré-operatórios [2,14,23].

Os exames de imagem são imprescindíveis para o estadiamento da neoplasia e no planejamento cirúrgico. As radiografias torácicas realizadas em três projeções são importantes uma vez que o pulmão é um dos principais órgãos de metástases dos STM. O padrão intersticial estruturado nodular é a principal forma de apresentação das metástases [12,14].

A ultrassonografia abdominal também é indicada no estadiamento dos pacientes, embora a taxa de metástases para órgãos abdominais seja menor em relação ao pulmão [14].

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são importantes para o planejamento cirúrgico, mas também para o estadiamento clínico, uma vez que essas técnicas permitem determinar o tamanho e o grau de infiltração tumoral determinando a possibilidade da remoção completa no ato cirúrgico, além de serem mais sensíveis para o diagnóstico precoce de metástase [7,23,24].

2.5. Caracterização dos sarcomas

O fibrossarcoma representa o STM mais comum [19,21,42]. A sua população celular assemelha-se a fibroblastos, e pode ocorrer em qualquer região anatômica, mas geralmente estão localizados na pele, no subcutâneo e na cavidade oral, apesar de raros relatos também em outros órgãos, como o intestino [26]. Apresentam baixo grau de malignidade, com recorrência local e metástases apenas no curso tardio da doença [42,52]. Macroscopicamente os fibrossarcomas são irregulares, de coloração branco acinzentada, de tamanho variável e consistência firme [21,42,52,53]. Por serem altamente vascularizados é comum a presença de hemorragias e necrose e geralmente apresentam-se ulcerados [21,42]. Em relação à histopatologia podem variar desde tumores bem diferenciados com células fusiformes e citoplasma mais escasso até tumores mais anaplásicos, com alto pleomorfismo e elevado índice mitótico [52,53]. Um dos possíveis fatores etiológicos são os implantes de microchips de identificação e locais de aplicação de injeções [21,23,53].

O mixossarcoma, por sua vez, é um tumor maligno e raro, oriundo de fibroblastos ou células mesenquimais multipotenciais com estroma rico em glicosaminoglicanos que passam a produzir mais mucina do que colágeno, contrapondo-se na histopatologia aos fibrossarcomas [26]. Podem surgir do tecido subcutâneo principalmente em tronco e membros, além de cavidade oral e trato digestório. Existem relatos também de mixossarcoma cardíaco, ocular e cerebral [21].

O termo tumor de bainha de nervo periférico (TBNP) se refere à neoplasia com características semelhantes às células de Schwann ou fibroblastos perineurais, que incluem neurofibrossarcoma e Schwannoma, além de sua variação benigna, o neurofibroma [29]. Assim, na ausência de marcadores imuno-histoquímicos celulares específicos como a vimentina e S-100 que indicam a origem de nervo periférico, prefere-se utilizar uma terminologia mais abrangente como TBNP, cuja malignidade é apontada pelos critérios celulares e de invasão [6,26]. Nos cães observa-se comportamento biológico mais agressivo [2,6,29]. Apresenta predileção pelo sistema nervoso autônomo, ocorrendo com maior frequência em nervos espinhais, com uma frequência decrescente em plexo braquial, plexo lombossacro e cutâneo [6,26]. Podem ser localmente invasivos em corpos vertebrais, adjacente à musculatura e causar metástase pulmonar. Ainda pode invadir a medula espinhal, dando indícios de paralisia de membros com sinais dependentes da região afetada [1,26]. O tratamento desses tumores, assim como o prognóstico está intimamente relacionado com a localização, sendo que os de origem periférica apresentam melhor possibilidade terapêutica quando comparados aqueles de raiz ou de plexo. A idade média de cães acometidos é de 8,3 anos [1,6,26,29].

O hemangiopericitoma é uma neoplasia relativamente comum, dentre os STM, com características semelhantes às células do pericito de vasos sanguíneos. Geralmente apresenta-se como nódulo único, multilobular, de consistência firme, aderida aos tecidos adjacentes, sendo que a pele pode apresentar alopecia, hiperpigmentação e ulceração [21]. Os locais para o surgimento do tumor são preferencialmente os membros em região de articulação de cotovelo e joelho [12,13,46]. Os hemangiopericitomas tem características histológicas semelhantes aos TBNP, sugerindo uma possível origem neural desses tumores [6,7,43,46]. Recentemente alguns autores denominaram os hemangiopericitomas, como tumores

de parede vascular pelas características histopatológicas, mas a histogênese não está bem estabelecida e algumas vezes, particularmente na histopatologia, esse tumor é agrupado dentro dos TBNP, pela dificuldade de distinção. O uso de marcadores de imunohistoquímica confirma a semelhança vascular dos hemangiopericitomas e auxiliam na exclusão de outros tumores mesenquimais, como o hemangiossarcoma com destaque para o fator VIII (Von Willebrand), que diferencia os hemangiossarcomas pobremente diferenciados de outras neoplasias mesenquimais, ou ainda pela expressão de marcadores endoteliais selecionados como CD31 que também conferem alta precisão ao diagnóstico dos hemangiossarcomas, que por ter comportamento biológico agressivo, não é incluído na classificação dos STM e apresenta prognóstico e tratamento distintos [23].

O lipossarcoma, por sua vez, remete ao STM, que assume características de adipócitos imaturos, de ocorrência rara nos animais domésticos [11,24,26]. Assim como os demais STM, acomete predominantemente animais adultos, com média de idade de oito anos, não ocorre predisposição de sexo ou raça [15,26]. São encontrados geralmente no tecido subcutâneo, e tecidos moles profundos, embora tenha sido identificado nas cavidades abdominal e torácica [14,15,26]. Ao exame físico os lipossarcomas podem assemelhar-se a lipomas, mas geralmente são mais firmes, mal delimitados e mais aderidos aos tecidos adjacentes [23]. Os tumores podem ser únicos ou múltiplos e raramente originam metástases, mas quando ocorrem os órgãos alvos são pulmões, fígado, baço e ossos [34,41,50]. Lipossarcomas são classificados histologicamente em subtipos, entretanto faltam estudos na medicina veterinária para a significância clínica e prognóstico para essa classificação, fator esse já bem definido na medicina humana. Os subtipos incluem lipossarcomas bem diferenciados, mixóides, pleomórficos e pouco diferenciados [26]. O comportamento biológico das variantes histológicas é semelhante, mas os pleomórficos parecem apresentar maior potencial metastático [11,24,26,41].

Os leiomiiossarcomas são tumores não encapsulados e invasivos, com características de células musculares normais, ou de células pleomórficas ovoides a redondas, com padrão histológico variado [15,26]. Comumente vistos no trato gastrointestinal, trato geniturinário ou baço, podem ser encontrados ainda na artéria pulmonar, pele e tecido subcutâneo [14,3]. A faixa etária corresponde desde seis a 11

anos e, diferente do observado para os STM, parece existir predisposição nas raças Setter Inglês e Pastor alemão, sendo que nesta destacam-se a forma gastrointestinal e cutânea [7,14,32,41]. Em relação ao gênero, observa-se, maior incidência da forma genital em fêmeas não castradas [26].

O rabdmiossarcoma remete aos STM com características semelhantes ao músculo esquelético [3,14]. Podem surgir em qualquer região do corpo, incluindo locais que normalmente possuem deficiência de células musculares estriadas, como no tecido subcutâneo [20,23]. A língua e músculos mastigatórios podem ser acometidos, assim como o coração e fígado [14,15]. Pode ocorrer no coração, tanto primariamente como de forma metastática, especialmente no ventrículo direito e no ventrículo esquerdo em direção à aorta [3,15]. Acomete cães de diversas faixas etárias, sendo descrito com prevalência em animais de até um ano [12,16].

O sarcoma sinovial, por sua vez é um STM, mas que apresentam, em sua composição, células mesenquimais e epiteliais [26]. As células epiteliais formam fendas, sendo circundadas por células neoplásicas mesenquimatosas, formando áreas indistinguíveis de fibrossarcoma [14,23]. É o tumor articular mais comum em cães [26]. A localização extra-articular raramente é relatada [14,15]. A literatura não cita predileção por raça, sexo ou idade para a ocorrência dessa neoplasia, contudo cães de grande porte e machos com idades entre cinco e 15 anos são mais frequentemente acometidos [3,15]. Metástases podem estar presentes nos pulmões, baço e linfonodos [20,26]. A sinóvia pode ser encontrada revestindo as estruturas articulares e as bainhas dos tendões [26]. As regiões corpóreas acometidas são, em ordem decrescente, joelho, cotovelo, ombro, tarso, carpo e quadril [14,26]. Dois tipos de células são reconhecidos: o tipo A, representado por células originadas da medula óssea que migram para a articulação cuja função principal é a fagocitose, e o tipo B, que compõe 70 a 80% das células sinoviais, com características de células mesenquimais, responsáveis pela produção de líquido sinovial e de matriz extracelular [14] e o envolvimento de um ou outro tipo celular pode resultar em diferenças no curso clínico da doença [14,26].

Os sarcomas indiferenciados, conhecido também com histiocitoma fibroso maligno de acordo a mais recente classificação da Organização Mundial de Saúde para STM [26,36]. É relatado em pequenos animais e aparecem mais

comumente no subcutâneo do tronco ou membros posteriores em cães e gatos, mas no cão, é mais comum no baço. Esses neoplasmas consistem em tumores mesenquimais de células fusiformes com aspecto similar a outros STM, mas cujo padrão histológico não permite sua caracterização em um tipo específico [8,36]. Em animais, cães da raça Flat-Coated Retrievers apresentam um risco elevado neste tipo de câncer, sendo aproximadamente 59% dos sarcomas desta raça [8,15,36]. O sarcoma indiferenciado é um neoplasma mesenquimal que não se enquadra em quaisquer outros grupos dentre os sarcomas. Possui grande quantidade de estroma, e a diferenciação pela imuno-histoquímica pode não ser elucidativa em muitos casos [23,36].

2.6. Tratamento

2.6.1. Cirurgia

Na Medicina Veterinária, a cirurgia representa o tratamento de escolha para os STM [7,11,15,27]. A remoção da massa pode ser curativa para os STM de grau I, dispensando, por vezes, a necessidade de terapias adicionais [3]. Nesse tratamento, o principal objetivo é a obtenção de margens cirúrgicas livres de células neoplásicas, que segundo inúmeros estudos, constitui um fator determinante para o intervalo livre de doença e sobrevida desses pacientes [50,43]. Entretanto, para que tal objetivo possa ser alcançado é fundamental um planejamento cirúrgico, avaliando o estadiamento clínico do paciente, localização, invasividade, tamanho e graduação histopatológica do tumor [3,40,47].

A qualificação dessas margens ainda não possui padronização e é alvo de discussão, mas, de uma forma geral, são indicadas margens amplas ou ressecção radical. Alguns autores relatam margens mínimas de 2 a 3 cm de tecido normal ao redor do tumor e um plano limpo facial profundo [12,14,24,27], outros recomendam uma abordagem mais agressiva, indicando a ressecção do tumor com até 5 cm ao seu redor e até dois planos teciduais de profundidade [3,6,23].

Em alguns casos há a necessidade da ressecção radical do local onde o tumor está localizado, envolvendo procedimentos mutilantes, como a amputação de membros. Esse procedimento pode ser uma opção viável, principalmente em

pacientes jovens, com STM em extremidades em que não há possibilidade de obtenção de margens cirúrgicas adequadas e não estejam disponíveis outras opções, adjuvantes, de controle local, como a radioterapia e a eletroquimioterapia [14,27,48]. A maioria dos pacientes se adapta rapidamente a nova condição corporal sem grandes limitações, mas a triagem clínica do animal a ser submetido à amputação deve ser cuidadosa, uma vez que a maioria dos pacientes é idosa e de grande porte e com frequência apresentam doenças osteoarticulares concomitantes [9,22]. Alguns proprietários podem mostrar-se resistentes à amputação, sobretudo nos casos em que os animais são muito idosos ou não possuem alterações clínicas da doença além da presença do tumor [14,23].

Estudos tem demonstrado que cirurgias menos agressivas podem ser aplicadas em STM, principalmente naqueles de graduação baixa ou intermediária, em virtude da baixa ocorrência de recidiva local e metástase. Isso é particularmente válido em animais muito idosos, pois pode ser necessário um longo período de tempo, as vezes superior a expectativa de vida do animal, para a recorrência tumoral. Por esse motivo, é importante determinar o grau do tumor, por meio de biópsia incisional, antes da cirurgia definitiva [1,2,25,28].

Em determinadas situações, um procedimento cirúrgico para a ressecção marginal de STM de grau I ou II podem assumir um caráter extenso e complexo, com a necessidade de técnicas reconstrutivas, sendo que cirurgiões pouco familiarizados com essas técnicas podem não conseguir o resultado desejado [13,24,38]. O planejamento cirúrgico adequado e a aplicação de princípios oncológicos proporcionam mais de 80% de controle local da doença [26,27].

Em casos de excisão incompleta do tumor, uma terapia adicional deve ser considerada, já que esses animais, em média apresentam 10 vezes mais chance de recorrência local [23]. Entre as opções mais comumente citadas, estão a re-excisão do sítio tumoral, eletroquimioterapia e a radioterapia [5,17,18,27]. Entretanto, é importante ressaltar que poucos estudos mostram resultados mais satisfatórios na aplicação de uma técnica adjuvante quando comparada à cirurgia primária com margens adequadas, ou seja, a primeira cirurgia proporciona melhor controle local da neoplasia, enquanto tumores não removidos por completo aumentam o custo do

tratamento, a morbidade e a probabilidade de recidiva local, com consequente redução do intervalo livre de doença e sobrevida do paciente [11,14].

A biópsia intra-operatória (corte e congelação) pode favorecer a excisão completa, no primeiro evento cirúrgico, entretanto essa técnica pode aumentar o custo do tratamento e ainda não estão amplamente difundidas na Medicina Veterinária [26,27].

Cirurgias de revisão consistem na remoção da cicatriz cirúrgica com cerca de 0,5 a 1 cm de margem, que em seguida, será submetida a uma nova análise histopatológica. Caso ainda haja células neoplásicas residuais, é indicada uma nova cirurgia com recomendação de margens para sarcomas ou terapia adjuvante local [27,44]. Entretanto, uma abordagem mais racional permite antecipar a impossibilidade de obtenção de margens livres, e substituir a tentativa de uma excisão ampla, por uma excisão marginal ou mesmo intracapsular, oferecendo um menor campo para a realização de tratamentos locais como a radioterapia e eletroquimioterapia, e, portanto, com maior eficácia e menos efeitos colaterais [14,27]

2.6.2. Radioterapia

A radioterapia consiste na emissão de ondas eletromagnéticas de elevado efeito biológico, promovendo a destruição localizada das células tumorais podendo ser empregada, com o objetivo de promover o controle de tumores não ressecáveis, reduzir o tumor para a realização da cirurgia (neoadjuvante) ou ainda, após a cirurgia, no tratamento da doença residual (adjuvante) [5,10,50].

Os efeitos da radioterapia sobre o tecido normal estão relacionados à energia da radiação ionizante, ao número de frações administradas, à dose total e ao tempo transcorrido após a radiação [15,17,18].

A radioterapia mostra-se ineficiente, entretanto, como única modalidade de tratamento, na tentativa de controle ou redução dos STM. A radioresistência dos STM encontra-se relacionado à existência de grandes áreas de hipóxia tecidual, em massas grandes, e estroma, em determinados tipos histológicos, entretanto, uma remissão parcial desses tumores e estabilização do quadro pode ser ocasionalmente observada [5,18].

Apesar de não existirem estudos comparativos sobre a utilização da radioterapia em tratamentos neoadjuvantes e adjuvantes, em STM, essa abordagem tem sido indicada, principalmente, na adjuvância. Normalmente, recomenda-se início no mínimo 10 dias após a cirurgia, para evitar complicações na cicatrização da ferida cirúrgica [10,14]. Entretanto pesquisas demonstraram melhores resultados quando a radioterapia foi iniciada quatro semanas após a cirurgia, uma vez que esse período possibilita a re-oxigenação tecidual, melhorando o efeito da radiação [10].

Na Medicina humana a radioterapia é considerada um componente integral da terapia local dos STM [17,18]. Em pacientes veterinários, um estudo demonstrou bons resultados para a radioterapia com intenção curativa após a ressecção cirúrgica incompleta de STM [18]. Neste estudo foram excluídos os sarcomas orais, e após uma dose total de 42 a 57 Gy administrados em 3 a 4.2 Gy de frações diárias, relataram o intervalo livre da doença médio de 2270 dia para o STM.

Pesquisadores utilizaram uma dose total de 63 Gy em frações de 3 Gy em dias alternados. Neste estudo a taxa de sobrevida em 5 anos foi de 76% e o intervalo livre da doença médio de 1082 dias, sendo que a taxa de sobrevivência reduzida estava associada as metástases [32].

Inúmeros protocolos de radioterapia são propostos, entretanto, doses cumulativas acima de 50 Gy parecem estar relacionadas com o melhor controle local da doença [32]. Os protocolos hiperfracionados são portanto, mais indicados com doses que variam de 3 a 4,2 Gy administradas em 5 dias consecutivos da semana ou intercaladas, normalmente totalizando de 42 a 63 Gy no final da terapia [4,5,10]. Entretanto, protocolos hipofracionados ou paliativos, também podem ser indicados, principalmente em pacientes idosos, resultando em elevado controle de doença, a partir da administração de 6-9 Gy, uma vez por semana, em um curso total de quatro frações, exigindo, portanto, um menor número de anestésias ao paciente [5,10,43].

Os principais efeitos colaterais relacionados com a utilização da radioterapia no tratamento dos STM são alopecia, ulceração hiperpigmentação e hiperqueratose [5,23]. O impacto dos efeitos tóxicos da radiação pode influenciar a tomada de decisão em cada caso [16]. Existem quatro graus de lesão por radiação: (grau 1) eritema cutâneo, (grau 2) descamação superficial epidérmica,(grau 3) descamação úmida pela perda de camadas basais da epiderme e necrose com

destruição dérmica e (grau 4) ulceração irreversível. Na descamação úmida se a ferida não se tornar infectada, a reepitelização ocorrerá dentro de 10 dias [4,5,43]. Úlceras associadas à descamação úmida geralmente cicatrizam após tratamento, mas recidivam. Doses mais elevadas de radiação resultam em destruição dérmica e ulceração irreversível [4,5,10].

A toxicidade da radiação pode ser classificada como aguda ou crônica (tardia) [5,12,15,24,57]. As lesões agudas incluem edema, eritema, sensibilidade e descamação na área irradiada que podem ocorrer dentro 1-4 semanas após o início da radioterapia [4,24,41,33]. As lesões tardias ocorrem em tecidos que não se renovam como ossos, nervos e pele, elas são marcadas por pigmentação, perda de flexibilidade e endurecimento, atrofia, ulceração, fibrose e diminuição progressiva da circulação [15,26]. Lesões tardias ou crônicas são lentas e progressivas e podem ficar evidentes semanas ou anos após o tratamento com radioterapia [4,32,43].

Devido à heterogeneidade da população de tumores e ao segmento de seleção entre diferentes populações de estudo, a eficácia de diferentes protocolos de radioterapia só serão estabelecidas com ensaios clínicos bem controlados [4,10]. Estudos veterinários adicionais são necessários para permitir uma melhor compreensão de quais pacientes irão, de fato, se beneficiar da radioterapia [4,5].

No final do ano 2000, existiam 30 equipamentos de radioterapia veterinária em funcionamento na América do Norte e atualmente verifica-se uma tendência de crescimento e sofisticação tecnológica desses serviços [17]. Nos países subdesenvolvidos a radioterapia de megavoltagem é ainda indisponível para grande parte da população, e equipamentos ultrapassados têm sido utilizados, associados, com maior incidência de efeitos colaterais [4,5,17]. Em centros de pesquisas isolados, alguns procedimentos podem ser realizados, entretanto, em fase experimental. Já existem equipamentos modernos, oferecidos à população, nos grandes centros urbanos, mas ainda há carência de profissionais especializados [18,33].

2.6.3. Eletroquimioterapia

A eletroquimioterapia (EQT) é um tratamento que associa a administração sistêmica ou local de fármacos antineoplásicos com a aplicação de pulsos elétricos permeabilizantes com amplitude, duração e ondas específicas [30,40,47]. Este

procedimento tem finalidade de aumentar a absorção do fármaco pelas células tumorais, conseqüentemente melhorando a eficácia do tratamento [47,48,49].

Uma pesquisa avaliou a utilização da EQT no leito cirúrgico concomitantemente à ressecção cirúrgica sem margens de segurança, em 22 cães com STM (região de membros e tronco). Este protocolo promoveu remissão completa em mais de 90% dos cães, com intervalo livre de doença de 730 dias. Os efeitos adversos dos animais tratados com a EQT adjuvante em sarcomas foram; inflamação local, atraso na cicatrização e ocasionalmente deiscência da ferida [47].

A EQT vem ganhando importância e demonstrando bons resultados no tratamento local de tumores sólidos, principalmente nos casos em que a excisão cirúrgica com margens não é possível [30,40,41,43,46].

2.6.4. Quimioterapia

O uso da quimioterapia no tratamento dos STM permanece controverso, devido à ausência de evidências suficientes que suportem a sua utilização. Entretanto, seu uso é encorajado em sarcomas de grau III ou na presença de doença metastática [7,14,41].

Apesar doença metastática ser uma causa importante de morte relacionada com o STM em humanos o papel da quimioterapia adjuvante é controversa. Os resultados de duas grandes pesquisas mostraram a ausência de resposta ou na melhor das hipóteses, um pequeno benefício, com atraso na recorrência local e metástase [39]. Atualmente, a quimioterapia sistêmica adjuvante para o STM é utilizada apenas para tumores de alto grau ou de tipos histológicos específicos [16].

Em seres humanos, os fármacos mais utilizados no tratamento do STM são doxorrubicina e ifosfamida, porém as taxas de resposta são inferiores a 30%. Entretanto alguns estudos demonstraram que, a quimioterapia adjuvante, com agente único (doxorrubicina) ou combinado aumenta o intervalo livre de doença, porém não altera a sobrevida dos pacientes quando comparada à cirurgia como modalidade única [27,30,41,50].

A eficácia da quimioterapia em pacientes veterinários permanece incerto [16,45]. Um estudo avaliou o efeito da doxorrubicina adjuvante em STM de alto grau,

entretanto não foi observado nenhum benefício significativo na recidiva, metástase ou sobrevivência, quando comparado com pacientes que não receberam nenhum tratamento adjuvante [45].

Comumente a doxorubicina é usada isoladamente ou em combinação com ciclofosfamida ou com vincristina e ciclofosfamida (protocolo VAC). Há relatos na literatura do uso de mitoxantrona e ifosfamida no tratamento de STM que demonstram um pequeno número de casos com resposta reduzida ou ausente [23,45].

A terapia neoadjuvante ou administração de quimioterapia antes da ressecção cirúrgica do tumor é um protocolo bem aceito para uma variedade de cânceres em seres humanos [22]. Os resultados de várias pesquisas em humanos com STM de alto grau sugerem que a quimioterapia neoadjuvante pode proporcionar benefícios de sobrevivência, embora a evidência não seja clara [22,25]. É sugerido que a quimioterapia neoadjuvante pode conseguir uma melhor penetração no tecido tumoral, diminuindo a microvascularização da neoplasia [22,54,55]. Foram observadas diferenças histológicas na pseudocápsula tumoral em pacientes recebendo quimioterapia neoadjuvante, onde a pseudocápsula foi convertida em uma espessura colagenizada que não apresentavam células tumorais viáveis e alterações semelhantes foram observadas após tratamento com radioterapia neoadjuvantes [54,55]. Estes resultados mostram que a quimioterapia neoadjuvante pode ajudar a limitar a extensão do tumor, melhorando assim a possibilidade de exérese cirúrgica completa [22]. No momento atual não há estudos em cães que sugiram qualquer benefício da terapia neoadjuvante sobre margens cirúrgicas e as doses utilizadas na Medicina são muito superiores aquelas utilizadas em cães [22,54,55].

A administração da quimioterapia metronômica (quimioterapia contínua de baixas doses) tem recebido interesse crescente devido a sua aparente capacidade de diminuir a recorrência tumoral em cães com STM recidivantes. Ao modificar a forma de administração de quimioterápicos, passando-se a utilizar doses baixas, com intervalos reduzidos, ocorre uma modificação profunda no mecanismo de ação desses fármacos, que passa a apresentar efeitos anti-angiogênicos e imunomoduladores, com baixo índice de efeitos colaterais e de resistência aos quimioterápicos [16]. As principais indicações da quimioterapia metronômica envolvem o controle paliativo de neoplasias recidivantes, irressecáveis ou metastáticas e o tratamento de pacientes

extremamente debilitados ou cujos proprietários rejeitam as terapias convencionais [16,54].

Foi avaliada a eficácia da ciclofosfamida, em dose metronômica, associada ao piroxicam, em cães com STM com excisão incompleta. Os 85 cães desse estudo foram divididos em dois grupos: 30 pacientes receberam a quimioterapia metronômica por intermédio da associação de ciclofosfamida (10mg/m²) e piroxicam (0,3mg/kg) e 55 não receberam a quimioterapia metronômica. O intervalo livre da doença foi significativamente (P o .0001) maior nos animais que receberam a quimioterapia metronômica (410 dias) quando comparados ao grupo controle (211 dias), sugerindo que esta modalidade terapêutica pode ser uma opção viável e com bons resultados no controle local [16].

2.7. Prognóstico

O prognóstico para a maioria dos cães com STM é considerado favorável, desde que se obtenha uma ressecção completa do tumor [3,11,38]. Quando as margens de ressecção são incompletas a recidiva local pode ocorrer em até 75% dos cães [1,2,3,7,9,20,24,45].

Fatores que influenciam o prognóstico do STM incluem tamanho (<5 cm de diâmetro é favorável), grau histológico (isto é, alto grau histológico, tem sido associado a um risco aumentado de metástase e diminuição do tempo de sobrevida), fixação (livremente móvel e não fixado nos tecidos adjacentes é favorável), presença de metástase (desfavorável), apesar dos STM serem lentos em metastatizar e finalmente a completa remoção cirúrgica (margens “limpas” são favoráveis) [1,2,3,25,28,38]. Com tudo isso nos casos de STM deve-se sempre determinar o tipo, o grau, o estágio e a extensão local do tumor antes de tentar a intervenção curativa da doença [28,38].

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foram resgatados dos arquivos do Laboratório de Patologia do Hospital Veterinário Professor Alexandre Hippler da Universidade de Vila Velha, entre o período de 2006 a 2017, 30 casos de STM em cães.

Os prontuários médicos dos pacientes foram recuperados para registro das informações referentes à identificação do paciente (idade, raça, peso), apresentação clínica (tamanho, presença de ulceração), localização da neoplasia e terapêutica adotada. Os proprietários foram contactados por telefone para complementar informação ausente no prontuário, com destaque para o intervalo livre de doença e sobrevida global, estimados a partir da data da cirurgia (para intervalo livre de doença e sobrevida) e/ou do diagnóstico (para sobrevida).

O estadiamento clínico foi realizado baseado no exame clínico e nos exames auxiliares de diagnóstico (citologia aspirativa, hemograma, bioquímica sérica, RX de tórax, ultrassonografia abdominal e em alguns casos, tomografia computadorizada) com o objetivo de descrever detalhadamente a extensão da doença tanto localmente quanto à distância.

Os tumores de cada paciente, conservados em blocos de parafina, foram recuperados dos arquivos do laboratório de Patologia Veterinária da Universidade de Vila Velha, e revisados a partir de cortes histológicos de 5µm. As lâminas foram coradas com Hematoxilina-Eosina (HE), mas também foram realizadas colorações especiais com tricrômio de Gomori, cuja finalidade é a identificação de fibras musculares e de colágeno, e Alcian blue, identificação de mucina da matriz.

Realizou-se a classificação do tipo histopatológico, segundo a Organização Mundial de Saúde (HENDRICK et al., 1998) e graduação segundo os critérios propostos por Trojani et al. (1984), considerando-se a diferenciação celular, índice mitótico (em dez campos de 40x) e percentual de necrose. Paralelamente avaliou-se também o pleomorfismo nuclear, como realizado para graduação de hemangiossarcomas em cães, segundo Ogilvie et al. (1996) (tabela 3).

Tabela 3: Graduação histopatológica proposta por Ogilvie et al. (1996).				
Pontuação	Diferenciação celular	Pleomorfismo nuclear	Necrose	Índice mitótico (em 10 campos de maior aumento)

0	-	Ausência de pleomorfismo (sem diferença no tamanho e forma dos núcleos)	Ausente	≤ 10
1	Bem diferenciado com canais vasculares numerosos e irregulares	Pleomorfismo leve (variação mínima no tamanho e forma dos núcleos)	< 25%	11-20
2	Moderadamente diferenciado com ao menos 50% apresentando canais vasculares bem definidos	Pleomorfismo moderado (variação moderada, inferior ao dobro do tamanho nuclear)	25-50%	21-30
3	Pobremente diferenciado com disposição sólida (manto) e poucos canais vasculares	Pleomorfismo intenso (variação substancial do tamanho dos núcleos, ultrapassando o dobro do tamanho nuclear)	> 50%	≥ 30
Soma das pontuações 0-5 6-9 10-12	Graduação Histológica Grau I Grau II Grau III			

Para a análise morfométrica foram obtidas cinco imagens de campos histopatológicos aleatórios em objetiva de 40x, para cada tipo tumoral. Cada imagem foi sobreposta com gradícula contendo 500 pontos no Microsoft Power Point 2010. Os pontos que incidiram sobre citoplasma ou estroma, e núcleo, foram contabilizados, totalizando um total de 2500 pontos por animal. A partir da proporção volumétrica desses componentes foi possível estimar a relação núcleo/citoplasma. Foram contabilizados também os vasos sanguíneos que apresentavam hemácias em seu interior, em cinco imagens do tumor de cada paciente.

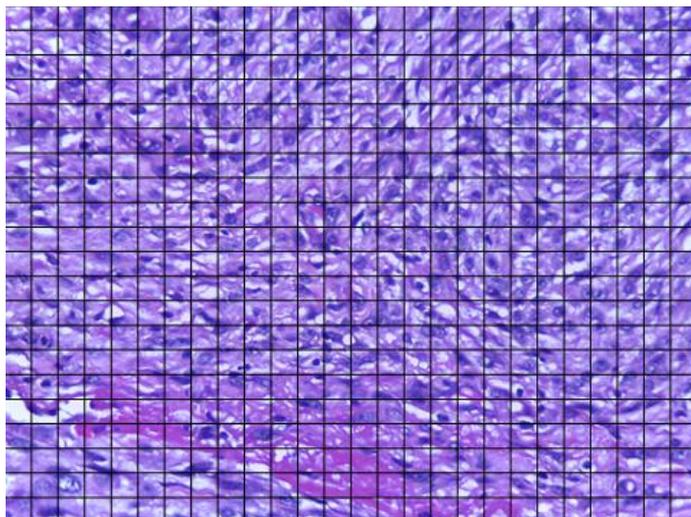


Figura 1- Imagem de campo histopatológico em objetiva de 40x, com gradícula contendo 500 pontos no Microsoft Power Point 2010.

Os dados foram analisados de forma descritiva, caracterizando a população estudada e os aspectos histopatológicos e morfométricos. A estatística inferencial, com índice de significância de 5%, foi utilizada para comparação do número de vasos e a relação núcleo-citoplasma, segundo a graduação e localização tumoral. Os dados foram previamente submetidos ao teste de Kolmogorov-Smirnov, para avaliação da normalidade. Dados com distribuição normal (relação núcleo-citoplasma) foram comparados pela ANOVA e teste de Fisher. Dados com distribuição não normal (número de vasos) foram submetidos à avaliação não paramétrica pelo teste de Kruskal-Wallis ad-hoc Dunns. O teste de Spearman foi utilizado para avaliar a significância e medir a correlação entre os aspectos clínicos (raça, idade, localização do tumor, estadiamento clínico), histopatológicos (classificação e graduações de Trojani et al., 1984 e Ogilvie et al., 1996) e morfométricos. As correlações significativas foram consideradas fortes, quando $r_s > 0,7$, moderada, quando $0,3 < r_s < 0,7$ e fracas quando $r_s < 0,3$. O intervalo livre de doença e a sobrevida de cada paciente foram calculados, a partir da data da cirurgia até a recorrência e óbito relacionado à doença, respectivamente, e esses parâmetros foram estimados pela curva de Kaplan-Meier.

4. RESULTADOS

Os dados individuais obtidos para os 30 cães, com STM, utilizados nesse estudo encontram-se dispostos na tabela 4.

Dos 30 pacientes, 40% eram sem raça definida (12/30), e os demais se distribuíram nas raças Dachshund (2/30), Bulldog Francês (2/30), Pastor Belga (2/30), Poodle (2/30), Rottweiler (2/30), e um representante de cada uma das seguintes raças: Shih-tzu, Akita, Dogue de Bordeaux, Pitbull, Labrador, Lhasa Apso e Pinscher. Não foi possível observar predisposição sexual, sendo 63% fêmeas (19/30) e 37% machos (11/30). O status reprodutivo foi informado em 15 animais, sendo que 12 eram castrados (oito fêmeas e quatro machos), e três inteiros (uma fêmea e dois machos). A castração foi realizada antes da ressecção do STM em nove pacientes, no dia da ressecção em dois pacientes e após a ressecção em um único cão. A idade dos pacientes variou de dois a 15 anos ($9,5 \pm 3,4$), sendo que 63% dos pacientes ficaram nesse intervalo quando diagnosticados com o sarcoma.

Quanto à localização anatômica 80% dos tumores (24/30) estavam em tecido conectivo subcutâneo e 20% nas vísceras (6/30). Sendo que dos localizados no tecido subcutâneo, 11/30 estavam localizados em um dos membros, 5/30 na região perineal, 3/30 nas mamas e um em cada das seguintes localizações; orelha, região cervical, flanco, dorsal a cauda e um em local não especificado. Dos viscerais; dois estavam localizados no baço, e um em cada dos seguintes órgãos; bexiga, intestino delgado, ceco e útero.

Quanto à classificação histopatológica observou-se 17% de sarcoma indiferenciado (5/30) e 17% de hemangiopericitoma (5/30), e ainda 13% (4/30) de cada um dos seguintes tipos histológicos: neurofibrossarcoma, fibrossarcoma e leiomiossarcoma. Na tabela 5 apresentamos as variantes histológicas encontradas no estudo e suas respectivas porcentagens. Em relação à graduação segundo Trojani et al. (1984), obteve-se 15 (50%) do Grau I, 13 (43%) do Grau II e 2 (7%) do Grau III. Seguindo a classificação segundo Ogilvie obteve-se 18 casos do Grau I (60%), 10 casos do Grau II (33%) e 2 casos do Grau III (7%) dispostos na tabela 5.

Tabela 4. Dados individuais obtidos para os 30 cães com sarcomas de tecido mole.

Raça	Idade/anos	sexo	Localização	Diagnóstico	Grau Trojani et al., (1984)	Grau Ogilvie et al., (1996)
Mestiço	8	Macho	Pele/subcutâneo (mama)	Mixossarcoma		
Bulldog Francês	6	Fêmea	Pele/subcutâneo (perianal)	Mixossarcoma	I	I
Shih-Tzu	10	Fêmea	Visceral (Bexiga)	Mixossarcoma		
Lhasa Apso	8	Fêmea	Pele/subcutâneo (mama)	Angiolipossarcoma		
Pastor Belga	13	Fêmea	Pele/subcutâneo (membro)	Hemangiopericitoma		
Mestiço	12	Fêmea	Pele/subcutâneo (membro)	Hemangiopericitoma		
Mestiço	11	Macho	Pele/subcutâneo (membro)	Hemangiopericitoma		
Mestiço	10	Fêmea	Pele/subcutâneo (membro)	Hemangiopericitoma		
Dogue de Bordeaux	10	Fêmea	Pele/subcutâneo (membro)	Hemangiopericitoma	I	
Mestiço	6	Fêmea	Pele/subcutâneo (dorsal caudal)	Fibrossarcoma		
Mestiço	15	Macho	Pele/subcutâneo (perianal)	Fibrossarcoma		
Mestiço	13	Fêmea	Pele/subcutâneo (perianal)	Fibrossarcoma		
Poodle	15	Fêmea	Visceral intestino (perianal)	Fibrossarcoma	I	I
Mestiço	2	Fêmea	Pele/subcutâneo (perianal)	Lipossarcoma		
Rotweiler	9	Fêmea	Pele/subcutâneo (flanco)	Lipossarcoma		
Akita	4	Fêmea	Pele/subcutâneo (orelha direita)	Sarcoma indiferenciado	I	I
Pinscher	13	Fêmea	Pele/subcutâneo (região cervical)	Sarcoma indiferenciado	II	II
Rotweiler	9	Fêmea	Pele/subcutâneo (mama)	Sarcoma indiferenciado	I	
Pitbull	7	Macho	Pele/subcutâneo (sem identificação local)	Sarcoma indiferenciado	I	
Teckel	9	Macho	Intercostal subcutâneo (flanco)	Sarcoma indiferenciado	I	I
Pastor Belga	9	Macho	Pele/subcutâneo (Membro)	Linfangiossarcoma	I	I
Mestiço	3	Fêmea	Pele/subcutâneo (Perianal)	Sarcoma histiocítico	I	I
Mestiço	12	Macho	Visceral (ceco)	Leiomiossarcoma	I	I
Bulldog Francês	7	Macho	Visceral (Baço)	Leiomiossarcoma		
Poodle	13	Macho	Visceral (Baço)	Leiomiossarcoma	I	I
Mestiço	6	Fêmea	Visceral (útero)	Leiomiossarcoma	II	II
Shihtzu	9	Macho	Pele/subcutâneo (membro)	Neurofibrossarcoma		
Teckel	13	Macho	Pele/subcutâneo (membro)	Neurofibrossarcoma	I	I
Mestiço	10	Fêmea	Pele/subcutâneo (membro)	Neurofibrossarcoma		
Labrador	10	Fêmea	Pele/subcutâneo (membro)	Neurofibrossarcoma	I	I

Tabela 5: Tipo histológico e graduação segundo Trojani et al. (1984) e Ogilvie et al. (1996), para os 30 cães com sarcoma de tecidos moles							
TIPO HISTOLÓGICO	Grau Trojani et al., (1984)			Grau Ogilvie et al., (1996)			Total e porcentagem por tipo histopatológico
	I	II	III	I	II	III	
Neurofibrossarcoma	2	2	0	2	2	0	4 (13%)
Angiolipossarcoma	1	0	0	1	0	0	1 (3%)
Fibrossarcoma	3	1	0	3	1	0	4(13%)
Hemangiopericitoma	4	1	0	5	0	0	5 (17%)
Linfangiossarcoma	0	1	0	0	1	0	1 (3%)
Leiomiossarcoma	1	2	1	1	2	1	4 (13%)
Lipossarcoma	2	0	0	2	0	0	2 (7%)
Mixossarcoma	2	1	0	2	1	0	3 (10%)
Sarcoma histiocítico	0	1	0	0	1	0	1 (3%)
Sarcoma indiferenciado	0	4	1	2	2	1	5 (17%)
TOTAL E PORCENTAGEM POR GRAU	15 (50%)	13 (43%)	2 (7%)	18 (60%)	10 (33%)	2 (7%)	30 (100%)

O índice mitótico (em 10 campos de 40x) variou de zero a 26 (5,8 média \pm 7,5 desvio-padrão). Na análise morfométrica (n = 30) a relação núcleo/citoplasma variou de 0,01 a 0,98 (0,43 \pm 0,2), em que foram observadas correlações significativas pelo teste de Spearman. Observou-se maior número de vasos nos STM de grau II/III localizados no subcutâneo em comparação aqueles de grau I, na mesma localização, e também viscerais (independente da graduação), utilizando-se o sistema proposto por Trojani et al. (1984) (p = 0,004), entretanto ao utilizar o sistema proposto por Ogilvie et al. (1996) a diferença ocorreu apenas entre os STM subcutâneos de grau II/III e os viscerais (independente da graduação) (p = 0,02) (tabela 6).

Em relação às margens cirúrgicas, do total dos 30 pacientes, 21 obtiveram as margens padronizadas, 14,3% (3/21) obtiveram margens amplas ou limpas, 14,3% (3/21) obtiveram margens próximas e 71% (15/21) obtiveram margens comprometidas ou infiltradas.

Tabela 6: Média e desvio-padrão para relação núcleo-citoplasma e número de vasos de acordo com a graduação seguindo os esquemas propostos por Trojani et al. (1984) e Ogilvie et al. (1996) para sarcomas de tecidos moles em cães.

	Trojani et al. (1984)				Ogilvie et al. (1996)			
	Relação núcleo-citoplasma		Número de vasos		Relação núcleo-citoplasma		Número de vasos	
	Grau I	Grau II/III	Grau I	Grau II/III	Grau I	Grau II/III	Grau I	Grau II/III
Subcutâneo (n = 24)	0,27 ± 0,1 (a)	0,3 ± 0,08 (a)	21,1 ± 17,6 (a)	82,4 ± 0,3 (b)	0,26 ± 0,09 (a)	0,33 ± 0,06 (a)	9,0 ± 29,8 (ab)	9,5 ± 96,4 (b)
Visceral (n = 6)	0,3 ± 0,14 (a)		19,5 ± 25,7 (a)		0,31 ± 0,14 (a)		19,5 ± 25,7 (a)	
ESTATÍSTICA	ANOVA e Fisher (p = 0,6)		Kruskall-Wallis ad-hoc Dunns (p = 0,004)		ANOVA e Fisher (p = 0,3)		Kruskall-Wallis ad-hoc Dunns (p = 0,002)	

Letras minúsculas distintas dentro de uma mesma categoria indicam diferença significativa (p < 0,005)

As correlações significativas encontram-se demonstradas na tabela 7.

Tabela 7: Correlações significativas dos dados da análise.

DADOS DA ANÁLISE	P	R
Grau do Ogilvie et al., (1996) vs. Grau de Diferenciação	0,004	0,508
Grau de Ogilvie et al., (1996) vs. Necrose	0,001	0,592
Grau do Ogilvie et al., (1996) vs. Índice mitótico	0,002	0,533
Grau do Ogilvie et al., (1996) vs. Pleomorfismo Nuclear	0,003	0,520
Grau do Ogilvie et al., (1996) vs. Relação núcleo/citoplasma	0,05	0,361
Grau de Trojani et al., (1984) vs. Grau de diferenciação	0,008	0,476
Grau de Trojani et al., (1984) vs. Necrose	<0,0001	0,684
Grau de Trojani et al., (1984) vs. Pleomorfismo nuclear	0,005	0,503
Grau de Trojani et al., (1984) vs. Número de vasos	0,025	0,409
Grau do Ogilvie et al., (1996) vs. Grau de Trojani et al., (1984)	<0,0001	0,849
Localização vs. Índice mitótico	0,039	0,378
Grau de diferenciação vs. Pleomorfismo Nuclear	<0,0001	0,932
Relação núcleo/citoplasma vs. Índice mitótico	0,05	0,355
Número de vasos vs. Grau de diferenciação	0,05	0,362
Número de vasos vs. Pleomorfismo nuclear	0,036	0,384

Dos 30 animais do estudo, 15 obtiveram o acompanhamento, sendo que apenas dois pacientes foram eutanasiados devido à doença em estágio avançado e recidiva tumoral (13,3%). Um paciente faleceu no pós-cirúrgico imediato (6,6%) e sete pacientes foram eutanasiados ou morreram por causas não relacionadas ao tumor (46,6%), no entanto por não terem sido necropsiados, não descartamos a possibilidade de metástases á distância, apenas se descarta a recidiva no sitio tumoral. Cinco animais estão vivos sem apresentar recidiva tumoral ou sinais de metástase até o presente momento (33,3%). A mediana de sobrevida não foi, portanto, atingida.

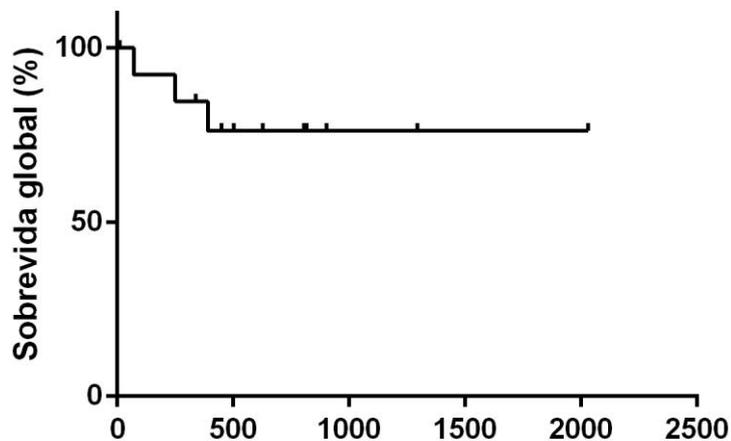


Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier apresentando a sobrevida global de 30 cães com sarcoma de tecido mole. A mediana não foi atingida.

5. DISCUSSÃO

Cães de médio e grande porte são mais acometidos pelos STM, entretanto, não existe nenhuma predisposição racial aparente [5,10,14]. Nos 30 pacientes do presente estudo, 40% eram sem raça definida (12/40), e os demais se distribuíram em diversas raças de pequeno, médio e grande porte. A proporção de machos e fêmeas é variável e não parece ter qualquer influência [14,16,27] sobre o desenvolvimento da doença ou progressão, entretanto as fêmeas representaram a maior parte dos casos acometidos pelo STM (19/30; 63%).

Os cães acometidos pelos STM tendem a ser de meia-idade ou idosos. A idade média dos cães do presente trabalho (9,5 anos) foi semelhante à média descrita pela literatura, com uma faixa etária média entre 10 e 11 anos [3,14,7,11,27].

Nos cães os STM, ocorrem mais frequentemente na pele e subcutâneo (representam a 8 a 15% dos tumores cutâneos e subcutâneos em cães), essa prevalência confirmada pelos animais do presente estudo, no qual 80% dos tumores (24/30) estavam localizados na pele ou subcutâneo e 20% (6/30) nas vísceras. A incidência dos sarcomas de origem visceral ainda permanece indeterminada, sendo que no presente estudo, dos tumores viscerais (2/6) 33,3% estavam localizados no baço.

No estudo em questão dos 24 cães que apresentavam tumores em subcutâneo, (11/24), 46% ocorreram nos membros, 4% na cabeça e 50% em região de tronco (incluindo a cauda). Os STM subcutâneos foram mais frequentes em região de tronco, o que difere parcialmente dos resultados encontrados na literatura [1,3,14,27,] que demonstram 60% dos tumores subcutâneos nos membros, enquanto o tronco está envolvido em cerca de 35% dos casos e a cabeça em 5%.

A distribuição dos STM segundo a graduação ainda não se encontra totalmente bem estabelecida, visto que as taxas podem ser influenciadas pelo local em que foram feitos os estudos. Quando feitos em hospitais de atendimento geral os tumores de baixo grau predominam (51 a 84%) e tumores de alto grau são incomuns (6-3 a 7%) [3,38]. Em contraste, em estudos derivados de centros de referência oncológica os tumores de alto grau são mais comuns (22,7 a 29%), possivelmente pelo encaminhamento de casos mais complexos [20]. Como o Hospital Veterinário onde o estudo foi feito é um local de atendimento geral a prevalência do grau dos tumores

está condizente com a literatura que mostrou a prevalência do Grau I (50%), seguida pelo grau II (43%) e Grau III (7%).

O grau histológico é o fator prognóstico mais importante nos STM em seres humanos, e é provável que seja um dos critérios mais úteis para se prever o resultado em cães [3,2,38]. Os graus mais elevados do tumor estão associados a um comportamento biológico mais agressivo, a taxas mais altas de recidiva local, metástases à distância e intervalos mais curtos livres de doença [11,38]. Mas a classificação histopatológica pode gerar variações até mesmo quando são avaliadas por patologistas diferentes, dessa forma a análise da proporção volumétrica nesse estudo demonstrou que há parâmetros mais indicativos para classificação do que outros. Dessa forma quando comparamos os métodos de trojani e Ogvie em ambos não houve diferenças estatísticas em relação ao núcleo x citoplasma, mas Trojani apresentou relação estatisticamente significativas para proporção dos vasos. De acordo com a análise dos 15 pacientes acompanhados, apenas 13,3% apresentaram recidiva tumoral, inferior ao demonstrado pela literatura, em que recorrência local do tumor após a cirurgia pode se desenvolver entre 17 e 75% dos casos [12,14,23]. Vale ainda ressaltar que a recidiva tumoral aumenta o risco de óbito, relacionado à neoplasia, em cinco vezes [12,14,23].

Na Medicina, os STM são tratados como um grupo único já que apresentam características únicas de crescimento, recidiva e prognóstico [7,9,11,12,50]. No entanto em cães alguns estudos tem considerado o tipo histológico um potencial fator prognóstico, sendo que o fibrossarcoma pode apresentar pior prognóstico em relação aos tumores de nervos periféricos, entretanto são necessários estudos prospectivos para confirmar essa diferença [19,42,52]. No estudo em questão não foram observadas diferenças prognósticas em relação ao tipo histológico.

Na Medicina Veterinária, a cirurgia representa o tratamento de escolha para os STM [7,11,15,27]. O principal objetivo é a obtenção de margens cirúrgicas livres de células neoplásicas, que segundo inúmeros estudos, constituem um fator determinante para o intervalo livre de doença e sobrevida desses pacientes [50,43]. A qualificação das margens cirúrgicas ainda não possui padronização e é alvo de discussão, mas, de uma forma geral, são indicadas margens amplas ou ressecção radical. Alguns autores relatam margens mínimas de 2 a 3 cm de tecido normal ao

redor do tumor e um plano limpo facial profundo [12,14,24,27], outros recomendam uma abordagem mais agressiva, indicando a ressecção do tumor com até 5 cm ao seu redor e até dois planos teciduais de profundidade [3,6,23]. O comprometimento das margens relacionadas à baixa recidiva tumoral no estudo pode ser justificado por trabalhos que apontam cirurgias menos agressivas aplicadas em STM, principalmente naqueles de graduação baixa ou intermediária, isso é particularmente válido em animais muito idosos, se considerarmos que os STM localizam-se principalmente nos membros, sendo necessária a amputação para a obtenção de margens livres, uma vez que pode ser necessário um longo período de tempo, as vezes superior a expectativa de vida do animal, para recorrência tumoral. [1,2,25,28]. Além disso a utilização de terapias adjuvantes locais, como a radioterapia [5,10,17,18] e eletroquimioterapia [30,40,41,46], mas também sistêmicas, como a quimioterapia metronômica [5,16,41], pode aumentar o intervalo livre de doença.

Observou-se maior número de vasos nos STM de grau II/III localizados no subcutâneo em comparação aqueles de grau I, na mesma localização, utilizando-se o sistema proposto por Trojani et al. (1984) e Ogilvie et al. (1996). Como os sarcomas fazem metástase por via hematológica uma maior vascularização do tumor pode estar associada a maior taxa de disseminação tumoral e recorrência local, já que os tumores de maiores graus demonstram tal comportamento, no entanto se faz necessário novos estudos para validar esta hipótese.

Através desse estudo foi possível correlacionar a morfometria com as características clínicas e histopatológicas dos STM, demonstrando uma correlação positiva pelo teste de Spearman e uma maior relação núcleo-citoplasma e número de vasos de acordo com o grau de malignidade, para os tumores subcutâneos. Isso não foi demonstrado para os STM viscerais, provavelmente devido ao reduzido número de casos.

Além disso, observou-se a correlação da relação núcleo citoplasma com o tecido conectivo e visceral, não sendo apresentadas diferenças significativas nessa avaliação. A relação núcleo-citoplasma correlacionou-se apenas com grau de Ogilvie $p = 0,05$, $r_s = 0,361$ e número de mitoses: $p = 0,05$, $r_s = 0,355$, apresentando uma correlação moderada nessas avaliações.

6. CONCLUSÃO

Com esse estudo observou-se que a morfometria mostrou-se útil na avaliação dos STM, representando uma ferramenta adicional correlacionando-se com fatores prognósticos bem estabelecidos (gradação histopatológica, pleomorfismo nuclear), entretanto, novos estudos são necessários para validarem essa técnica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1 Banks T., Straw R., Thomson M., & et al. 2004. Soft tissue sarcomas in dogs: a study correlating optimal surgical margin with tumour grade . *Australian Veterinary Practitioner* 34, 158 – 163.

2 Bostock D.E. & Dye M.T. 1980. Prognosis after Surgical Excision of Canine Fibrous Connective Tissue Sarcomas. *Veterinary Pathology*, 17(5), 581–588.

3 Bray J.P., Polton G.A., McSparran K.D., Bridges J., & Whitbread T. M. 2014. Canine Soft Tissue Sarcoma Managed in First Opinion Practice: Outcome in 350 Cases. *Veterinary Surgery*, 43(7), 774–782.

4 Burk R.L. & King G.K. The Veterinay Clinics of North America – Small Animal Praticce – Radiation Oncology. Philadelphia-USA: W.B. Saunders Company; 1997. 171p.

5 Cancedda S., Marconato L., Meier V., Laganga, P., Roos, M., Leone V. F. & Bley, C. R. 2015. Hypofractionated radiotherapy for macroscopic canine soft tissue sarcoma: a retrospective study of 50 cases treated with a 5 × 6 gy protocol with or without metronomic chemotherapy. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 57(1), 75–83.

6 Canter R.J., Beal S., Borys D. & et al. 2010. Interaction of histologic subtype and histologic grade in predicting survival for soft-tissue sarcomas . *Journal of American College of Surgeons* 210, 191 – 198

7 Chase D., Bray J., Ide A., & Polton G. 2009. Outcome following removal of canine spindle cell tumours in first opinion practice: 104 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 50(11), 568–574.

8 Choi H., Kwon Y., Chang J., Jeong S., Lee H., Kim J. & Lee, Y. 2011. Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma (Malignant Fibrous Histiocytoma) of the Head in a Dog. *Journal of Veterinary Medical Science*, 73(2), 235–239.

9 Cormier J.N. & Pollock R.E. 2004. Soft tissue sarcomas. *A Cancer Journal for Clinicians*, v. 54, p. 94-109.

10 Demetriou J.L., Brearley M.J., Constantino-Casas F., Addington, C., & Dobson, J. 2012. Intentional marginal excision of canine limb soft tissue sarcomas followed by radiotherapy. *Journal of Small Animal Practice*, 53(3), 174–181.

11 Dennis M.M., McSporrán K.D., Bacon N.J., Schulman F.Y., Foster R.A., & Powers B.E. 2010. Prognostic Factors for Cutaneous and Subcutaneous Soft Tissue Sarcomas in Dogs. *Veterinary Pathology*, 48(1), 73–84.

12 Dernel W.S, Withrow S.J., Kuntz C.A. & Powers BE. 1998. Principles of treatment for soft tissue sarcoma. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*.vol.13(1):59-64.

13 Dobson J.M., Samuel S., Milstein H. & et al. 2002. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *Journal of Small Animal Practice* 43, 240 – 246.

14 Ehrhart N. 2005. Soft-Tissue Sarcomas in Dogs: A Review. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41(4), 241–246.

15 Ettinger, S.N. 2003. Principles of treatment for soft-tissue sarcomas in the dog. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v.18, n. 2, p. 118-122.

16 Elmslie R.E., Glawe P. & Dow S. W. 2008. Metronomic Therapy with Cyclophosphamide and Piroxicam Effectively Delays Tumor Recurrence in Dogs with Incompletely Resected Soft Tissue Sarcomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(6), 1373–1379.

17 Fernandes M.A.R., Andrade A.L., Luvizoto M.C.R. & et al.,. 2010. Radioterapia em Medicina Veterinária Princípios e Perspectivas. *Revista Brasileira de Física Médica*, v.4, n.2, p.11-14.

18 Forrest J., Chun R., Adams W.M., Couley A.J. & Vail, D. M. 2000. Postoperative radiotherapy for canine soft tissue sarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14, 578-582.

19 Harness J.K., Giuliano A.E., Pockaj B.A. & et al. 2014. Margins: a status report from the Annual Meeting of the American Society of Breast Surgeons . *Annals of Surgical Oncology* 21.

20 Heller D., Stebbins M.E., Reynolds T. & et al. 2005. A retrospective study of 87 cases of canine soft tissue sarcoma, 1986-2001. *International Journal of Applied Research Veterinary Medicine* 3, 81 – 87.

21 Hendrick et al. 1998. Histological classification of mesenchymal tumors of skin and soft tissues in: WHO international histological classification of tumors of domestic animals. Armed Forces Institute of Pathology: Washington . V.2.

22 Hohenberger P. & Wysocki W.M. 2008. Neoadjuvant treatment of locally advanced soft tissue sarcoma of the limbs: which treatment to choose? *The Oncologist* 13, 175 - 186

23 Jark P.C., Filho N.P.R., Ferreira M.G.P.A., Ramos C.S., Pascoli A.L.C.R. 2016. Sarcomas de Tecidos Moles cutâneos e subcutâneo em cães. In: Daleck CR, De Nardi AB, Rodaski. *Oncologia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2ed.. p. 517-531.

24 Kuntz C.A, Dernell W.S, Powers B.E, Devitt C, Straw R.C, Withrow S.J. 1997. Prognostic factors for surgical treatment of soft-tissue sarcomas in dogs: 75 cases (1986-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1;211 (9): 1147-51. 211.

25 Lin P.P., Pino E.D., Normand A.N., Deavers M.T., Cannon C.P., Ballo M.T., Pisters P.W., Pollock R.E., Lewis V.O., Zagars G.K. & Yasko A.W. 2017. Periosteal margin in soft-tissue sarcoma. *Cancer*. Feb 1;109(3): 598-602.

26 Liptak J.M. & Forrest L.J. 2007. Soft tissue sarcomas. in: Withrow, S.J.; Vail, D.M. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. *Saint Louis: Elsevier Saunders*. 4 ed., p 425-454.

27 Liptak J.M. & Forrest L.J. 2013. Soft tissue sarcomas. In: Withrow & McEwen ' s Small Animal Clinical Oncology . 5th edn.Eds S. J. Withrow , D. M. Vailand R. L. Page .Elsevier, St. Louis, MO, USA.

28 Luong R.H., Baer K.E., Craft D.M., Ettinger S.N., Scase T.J. & Bergman P.J. 2006. Prognostic significance of intratumoral microvessel density in canine soft-tissue sarcomas. *Veterinary Pathology*. Sep;43(5):622-31.

29 Martins B.D.C., Martins G.D.C., Horta R.S., Moreira M.V.L, Rocha L., Nagem A.P. & Ecco R. 2015. Aspectos clínico-patológicos da neoplasia da bainha de mielina no plexo braquial com infiltração do canal medular em um cão. *Acta Scientiae Veterinariae*, 43 (1): 83.

30 Mali B., Jarm T., Snoj M., Sersa G., & Miklavcic, D. 2013. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 39(1), 4–16.

31 Mandard A. M., Petiot J.F., Marnay J. & et al. 1989. Prognostic factors in soft tissue sarcomas. A multivariate analysis of 109 cases . *Cancer* 63, 1437-1451.

32 Mayer M.N. & Larue S.M. 2005. Soft tissue sarcomas in dogs. *Canadian Veterinary Journal*. 46, 1048 – 1052.

33 Mcknight J.A., Mauldin G.N., Mcentee M.C. & et al. 2000 Radiation treatment for incompletely resected soft-tissue sarcomas in dogs . *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217, 205 – 210

34 McSporran K.D. 2009. Histologic grade predicts recurrence for marginally excised canine subcutaneous soft tissue sarcomas. *Veterinary Pathology*. 46:928–933.

35 Merwe V.D., Kirberger L.L., Clift R. M. & et al. 2008. Spirocerca lupi infection in the dog: a review. *The Veterinary Journal*, 176(3), 294–309.

36 Morris J. & Dobson J. 2007. Oncologia de pequenos Animais. (Ed) Roca, p.55-56.

37 Morris J.S., McInnes E.F., Bostock D.E., Hoather, T.M. & Dobson J.M. 2002. Immunohistochemical and Histopathologic Features of 14 Malignant Fibrous Histiocytomas from Flat-Coated Retrievers. *Veterinary Pathology*. 39(4), 473–479.

38 Pakhomov A.G., Shevin R. & White JA. et al. 2007. Membrane permeabilization and cell damage by ultrashort electric field shocks. *Archives of Biochemistry Biophysics*. 465: 109-118.

39 Pervaiz N., Colterjohn N., Farrokhyar F. & et al. 2008. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma . *Cancer* 113, 573 – 581

40 Pucihar G., Kotnik T. & Miklavcic D. et al. 2008. Kinetics of transmembrane transport of small molecules into electropermeabilized cells. *Biophysical Journal*. 2008; 95: 2837- 2848.

41 Rassnick K.M. 2003. Medical management of soft tissue sarcomas. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v.33, p. 517-531.

42 Rayner E.L., Scudamore C.L. & Francis I., et al. 2010. Abdominal fibrosarcoma associated with a retained surgical swab in a dog . *Journal of Comparative Pathology* 143, 81 – 85.

43 Riggs J., Adams V.J., Hermer J.V., Dobson J.M., Murphy S. & Ladlow J. F. 2018. Outcomes following surgical excision or surgical excision combined with adjunctive, hypofractionated radiotherapy in dogs with oral squamous cell carcinoma or fibrosarcoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 253(1), 73–83.

44 Seguin B. 2002. Feline injection site sarcoma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 32, 983 – 995.

45 Selting K. A., Powers B. E. & Thompson L. J., et al. 2005. Outcome of dogs with high-grade soft tissue sarcomas treated with and without adjuvant doxorubicin chemotherapy: 39 cases (1996-2004) . *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 227, 1442 – 1448.

46 Sersa G., Miklavcic D. & Cemazar M. et al. 2008. Electrochemotherapy in treatment of tumours. *European Journal Surgery Oncology EJSO*. 34: 232-240.

47 Spugnini E.P. & Porrello A. 2003. Potentiation of chemotherapy in companion animals with spontaneous large neoplasms by application of biphasic electric pulses. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 22: 571–580.

48 Spugnini E.P., Vincenzi B. & Citro G. et al. 2007. Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely excised spontaneous canine sarcomas. *In Vivo*.21, 819– 822.

49 Spugnini E.P., Fanciulli M. & Citro G. et al. 2012. Preclinical models in electrochemotherapy: the role of veterinary patients. *Future Oncology*. 8(7): 829-837.

50 Trojani M., Contesso G., Coindre J.M., Rouesse J., Bui N.B., De Mascarel A. & Lagarde C. 1984. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *International Journal of Cancer*. 33(1), 37–42.

51 Van der Merwe L.L., Kirberger R.M., Clift S., Williams M., Keller N. & Naidoo, V. 2008. *Spirocerca lupi* infection in the dog: A review. *The Veterinary Journal*, 176(3), 294-309.

52 Vascellari M., Melchiotti E., Bozza M.A. & et al. 2003. Fibrosarcomas at presumed sites of injection in dogs: characteristics and comparison with non-vaccination site fibrosarcomas and feline post-vaccinal fibrosarcomas. *Journal of Veterinary Medicine*. 50, 286-291.

53 Vascellari M., Melchiotti E. & Mutinelli F. 2006. Fibrosarcoma with typical features of postinjection sarcoma at site of microchip implant in a dog: histologic and immunohistochemical study. *Veterinary Pathology* 43, 545-548.

54 Wodajo F.M., Wittig J., Kumar D. & et al. 2001. Successful treatment of high grade soft tissue sarcoma with induction chemotherapy: clinicopathological analysis of thick capsule formation allowing less extensive "marginal" surgical resection. ASCO Annual Meeting, 2001, *American Society of Clinical Oncology* 20, (abstr 2912).

55 Woll P.J., Reichardt P., Le Cesne A. & et al. 2012. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma: a multicentre randomised controlled trial . *The Lancet Oncology* 13, 1045-1054.

56 Yudoh K., Kanamori M., Ohmori K., et al. 2001. Concentration of vascular endothelial growth factor in the tumour tissue as a prognostic factor of soft tissue sarcomas . *British Journal of Cancer* 84, 1610-1615.

57 Zagars G.K., Ballo M.T., Pisters P.W. & et al. 2003. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy . *Cancer* 97, 2530-2543.

OBJETIVOS: a revista Acta Scientiae Veterinariae, Faculdade de Veterinária UFRGS