

Sarcoma de tecidos moles em cães: a ressecção cirúrgica cura?

Soft tissue sarcomas in dogs: does surgical resection heal?

Resumo

Os sarcomas de tecidos moles (STM) são um grupo de diferentes tipos de tumores de origem mesenquimal; descritos como massas pseudo-encapsuladas com margens mal definidas que apresentam índices altos de recidiva local em comparação ao baixo a moderado potencial metastático. Ocorrem tanto em seres humanos quanto em animais; compreendem aproximadamente 15% de todos os tumores de pele e de subcutâneo em cães. Devido ao seu comportamento invasivo, a remoção cirúrgica é o tratamento indicado para os cães acometidos por tais tumores, incluindo-se também a radioterapia após ressecção incompleta, pois o papel da quimioterapia ainda é pouco conhecido.

Abstract

Soft tissue sarcomas (STS), a heterogeneous group of different tumors of mesenchymal origin, are described as pseudo-encapsulated masses with poor defined margins that present high rates of local recurrence compared to the low to moderate metastatic potential. They can occur both in humans and animals, and in dogs they comprise approximately 15% of all skin and subcutaneous tumors. Due to its invasive behavior, surgery is the main treatment applied for these tumors in dogs, and it can be combined to radiotherapy after the incomplete resection because the role of chemotherapy is still very poorly understood in this subject.

Recebido em 25 de maio de 2018 e aprovado em 11 de fevereiro de 2019.

Patrícia Ferreira de Castro¹
Andressa Gianotti Campos¹
Julia Maria Matera²

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87
São Paulo/SP, Brasil
CEP: 05508-270
✉ pfcastro@usp.br



Palavras-chave

Neoplasia mesenquimal. Oncologia. Tumor.
Cirurgia oncológica. Canina.

Keywords

Mesenchymal neoplasia. Oncology. Tumor.
Oncologic surgery. Canine.

Nos últimos anos a procura pelo atendimento na área da oncologia veterinária tem apresentado um aumento expressivo e, por consequência, uma demanda maior por parte da classe veterinária em conhecer os resultados obtidos com os métodos terapêuticos empregados. Dentro deste contexto surgem questões, como se para os sarcomas de tecidos moles em cães a ressecção ampla ou a radical (amputação) é o tratamento mais indicado, e se deve ou não ser associada à outra terapia antineoplásica. Este artigo apresenta uma revisão do assunto.

Revisão da literatura

Sarcoma de tecidos moles em cães

Os sarcomas de tecidos moles (STM) são um grupo de diferentes tipos de tumores de origem mesenquimal com características histológicas e comportamento biológico semelhantes (DERNELL *et al.*, 1998; DENNIS *et al.*, 2011; EHRHART, 2005). Ocorrem tanto em seres humanos quanto em animais (EHRHART, 2005) e compreendem de 9 a 15% (DENNIS *et al.*, 2011; EHRHART, 2005; MACEWEN; POWERS; MACY, 2001) de todos os tumores de pele e de subcutâneo observados em cães, nos quais tendem a se apresentar como massas solitárias (Figuras 1 e 2) em animais de idade média a avançada, sem predileção por sexo ou raça (LIPTAK; FORREST, 2007; HOHENHAUS *et al.*, 2016).

¹ Médica-veterinária do Serviço de Cirurgia de Pequenos Animais/HOVET e Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária, Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Departamento de Cirurgia, São Paulo/SP, Brasil.

² Docente da Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Departamento de Cirurgia, São Paulo/SP, Brasil.



Figura 1 – STM localizado em membro torácico direito em cadela, SRD, 11 anos de idade.
Fonte: Paciente atendido no Serviço de Cirurgia de Pequenos Animais, do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (HOVET-FMVZ/USP).



Figura 2 – STM localizado em membro pélvico direito em cadela, sem raça definida (SRD), 10 anos de idade.
Fonte: Paciente atendido no Serviço de Cirurgia de Pequenos Animais (HOVET-FMVZ/USP).

Os sarcomas de tecidos moles podem surgir de muitos tecidos conjuntivos não ósseos, com aparência histológica distinta, classificada em diferentes graus (Tabela I) e recebendo o nome do tecido conjuntivo a partir do qual se presume ter sido sua origem (EHRHART, 2005).

Tabela 1 – Escala padronizada por Kuntz et al. (1997) para determinação do grau tumoral dos STM.

PONTUAÇÃO	GRAU DE DIFERENCIAÇÃO	MITOSES (Nº DE FIGURAS/10 HPF)	NECROSE
1	Assemelham-se a tecido mesenquimal adulto normal	0 – 9	nenhum
2	Tipo histológico específico	10 – 19	< 50% do tecido examinado é necrótico
3	Indiferenciado	> 20	> 50% do tecido examinado é necrótico

Grau 1 = pontuação cumulativa ≤ 4 para as 3 categorias;
Grau 2 = pontuação cumulativa de 5 a 6 para as 3 categorias;
Grau 3 = pontuação cumulativa ≥ 7 para as 3 categorias.

Fonte: Kuntz et al. (1997).

Nem todos os tumores não ósseos com o sufixo “sarcoma” pertencem ao grupo dos STM (EHRHART, 2005), que comumente incluem: hemangiopericitoma (recentemente reclassificado como tumor de parede perivascular), fibrossarcoma e tumores de bainha de nervo periférico. Hemangiossarcoma e sarcoma histiocítico, por exemplo, são excluídos do grupo por apresentarem comportamento biológico mais agressivo que os demais tumores e por sua célula de origem ser hematopoiética (HOHENHAUS *et al.*, 2016).

Quanto ao comportamento biológico, podem surgir em qualquer localização anatômica do corpo, sendo a pele e o subcutâneo os sítios mais acometidos; tendem a se apresentar com uma pseudocápsula macia a firme, com margens histologicamente mal definidas ou infiltrados ao longo do plano facial, ou seja, são localmente invasivos; podem metastatizar pela via hematogênica, sendo incomum a metástase para linfonodos regionais (LIPTAK; FORREST, 2007); e a taxa metastática depende do grau tumoral – varia de 15% (KUNTZ *et al.*, 1997) a 20% (SELTING, 2010) para o grau I e II e, de 41% (KUNTZ *et al.*, 1997) a 50% (SELTING, 2010) para o grau III.

O desenvolvimento de STM associado à vacinação, materiais estranhos ou injeções é frequentemente relatada em gatos e humanos. Em cães, há relatos de casos isolados da ocorrência de STM relacionados a lesões prévias, infecções parasitárias (*Spirocerca lupi*), implantes e trauma, porém na maioria dos casos sua etiologia é desconhecida (BRAY, 2016).

Indicadores prognósticos

Estudos com STM em cães ao longo dos últimos 20 anos têm sugerido que o grau do tumor e as margens de ressecção estreitas têm significância prognóstica (DERNELL *et al.*, 1998; EHRHART, 2005). Autores que examinaram o grau de ressecção concluíram que uma exérese ampla diminui a probabilidade de recorrência local (BANKS *et al.*, 2004; DENNIS *et al.*, 2011; KUNTZ *et al.*, 1997; MCSPORRAN, 2009; STEFANELLO *et al.*, 2011) e que o grau do tumor tem bom valor prognóstico, ou seja, o aumento da classificação histológica prevê a recorrência do tumor após excisão com margens cirúrgicas estreitas (MCSPORRAN, 2009; STEFANELLO *et al.*, 2011).

Kuntz *et al.* (1997) estudaram variáveis prognósticas para STM em tronco e extremidades de cães tratados com ressecção tumoral ampla com margem ou cirurgia radical (amputação), e encontraram como indicador prognóstico para recidiva local a avaliação das margens cirúrgicas, e para desenvolvimento de metástases e tempo de sobrevivência o grau do tumor, mais especificamente as variáveis: taxa de mitose tumoral para metástase; taxa de mitose; e porcentagem de necrose para sobrevivência.

McSporran (2009) avaliou o grau tumoral de STM em cães excisados com margens histológicas ≤ 1 mm, ou que não incluíram tecido fora da pseudocapsula, e encontrou a porcentagem de recorrência local durante um seguimento mínimo de 24 meses de 7% para grau I, 34% para grau II e 75% para tumores de grau III.

McKee *et al.* (2004), ao estudarem STM primários de tronco ou de extremidade em humanos, concluíram que sarcomas de extremidades ressecados com margens microscopicamente positivas, bem como aqueles ressecados com margens negativas menores que 10 mm, correm o risco de recorrência local, independentemente de outros fatores.

Embora alguns subtipos de STM possam ser comumente associados a tumores de baixo grau (por exemplo, tumores de bainha de nervo periférico maligno) e outros associados a tumores de alto grau (por exemplo, rabdomiossarcomas), o subtipo não é considerado como fator prognóstico em cães e/ou seres humanos (COINDRE *et al.*, 2001; KUNTZ *et al.*, 1997; SELTING *et al.*, 2005).

Tratamento

Por serem localmente invasivos e apresentarem baixo potencial metastático, o controle local do tumor é o ponto mais importante do tratamento dos STM em cães (LIPTAK; FORREST, 2007), e a cirurgia oncológica é o principal recurso utilizado para seu tratamento (MACEWEN; POWERS; MACY, 2001; THRALL; GILLETTE, 1995).

Um dos princípios fundamentais da oncologia cirúrgica é a completa excisão em massa. Para os STM em

cães, a ressecção com margens de três cm laterais e um plano fascial profundo (Figura 3) tem sido tradicionalmente recomendada (DERNELL *et al.*, 1998; EHRHART, 2005), apesar da margem ideal para um resultado cirúrgico seguro ainda ser desconhecida e constante foco de debate em medicina humana e veterinária (DICKINSON *et al.*, 2006; ENGELLAU *et al.*, 2007; MCKEE *et al.*, 2004; MCSPORRAN, 2009; STEFANELLO *et al.*, 2008; STOJADINOVIC *et al.*, 2002).

No entanto, remoção com margens extensas não é garantia, por si só, de cura para todos os pacientes. Enquanto margens amplas podem ser alcançadas quando tumores surgem em partes do corpo como o tronco, por exemplo, onde a reconstrução é possível, mais de 50% dos STM surgem no esqueleto apendicular (BRAY *et al.*, 2014; CHASE *et al.*, 2009; KUNTZ *et al.*, 1997), onde ressecções amplas aumentam o risco de que nervos, vasos, músculos ou estruturas tendíneas importantes se envolvam na ressecção, e por consequência, margens profundas adequadas acabam por ser menos atingíveis (BRAY, 2017).

Para casos em que houve ressecção com margens estreitas ou incompletas, recomenda-se a ampliação da cicatriz cirúrgica ou a associação de radioterapia para reduzir a probabilidade de recorrência e melhorar a sobrevivência; para se conseguir a completa ressecção do STM em extremidades a amputação pode ser necessária (HOHENHAUS *et al.*, 2016). A radioterapia associada à cirurgia parece resultar em adequado controle de recidiva local, e pode ser considerada como uma alternativa à cirurgia quando a exérese ampla com margens não é possível (KUNTZ *et al.*, 1997).

O emprego da radioterapia em cães com STM incompletamente ressecados baseia-se, em parte, em seu uso na medicina. Uma análise dos dados de 39 estudos que incluíram mais de 3.500 pacientes humanos mostrou que a radioterapia melhorou o controle local após a cirurgia, no entanto, vários tipos diferentes de radioterapia e protocolos de tratamento foram utilizados, situação semelhante ao que ocorre em pacientes veterinários (STRANDER; TURESSON; CAVALLIN-STÅHL, 2003).

Em humanos, para casos de sarcomas de extremidades, ressecados com margens microscopicamente positivas ou estreitas (< 1 cm), o tratamento adicional deve ser considerado, o que torna estes pacientes os principais candidatos a novas terapias destinadas a melhorar o controle local (MCKEE *et al.*, 2004).

O papel da quimioterapia no tratamento de cães com STM ainda não está bem definido (MACEWEN; POWERS; MACY, 2001; SELTING, 2010); parece apresentar maior benefício para melhorar o controle local que o sistêmico (SELTING, 2010). Situações nas quais recomenda-se a quimioterapia incluem: cães com tumores não ressecáveis,

tipos histológicos de grau III (SELTING, 2010) e doença metastática (MACEWEN; POWERS; MACY, 2001).

Estudos de meta-análise em humanos mostraram que protocolos quimioterápicos únicos ou múltiplos não aumentaram significativamente o tempo de sobrevida, quando comparados à intervenção cirúrgica sozinha, porém a quimioterapia sistêmica pós-operatória aumentou de forma significativa o intervalo livre de doença,

independentemente do grau histológico. A doxorrubicina e ifosfamida foram os quimioterápicos com maior eficácia individual no tratamento dos STM, sendo que as taxas de resposta foram menores que 30% (KOMDEUR *et al.*, 2002; SARCOMA META-ANALYSIS COLLABORATION, 1997). Em cães, a combinação destes dois agentes não parece ser mais eficaz que o uso da doxorrubicina isolada (LIPTAK; FORREST, 2007).

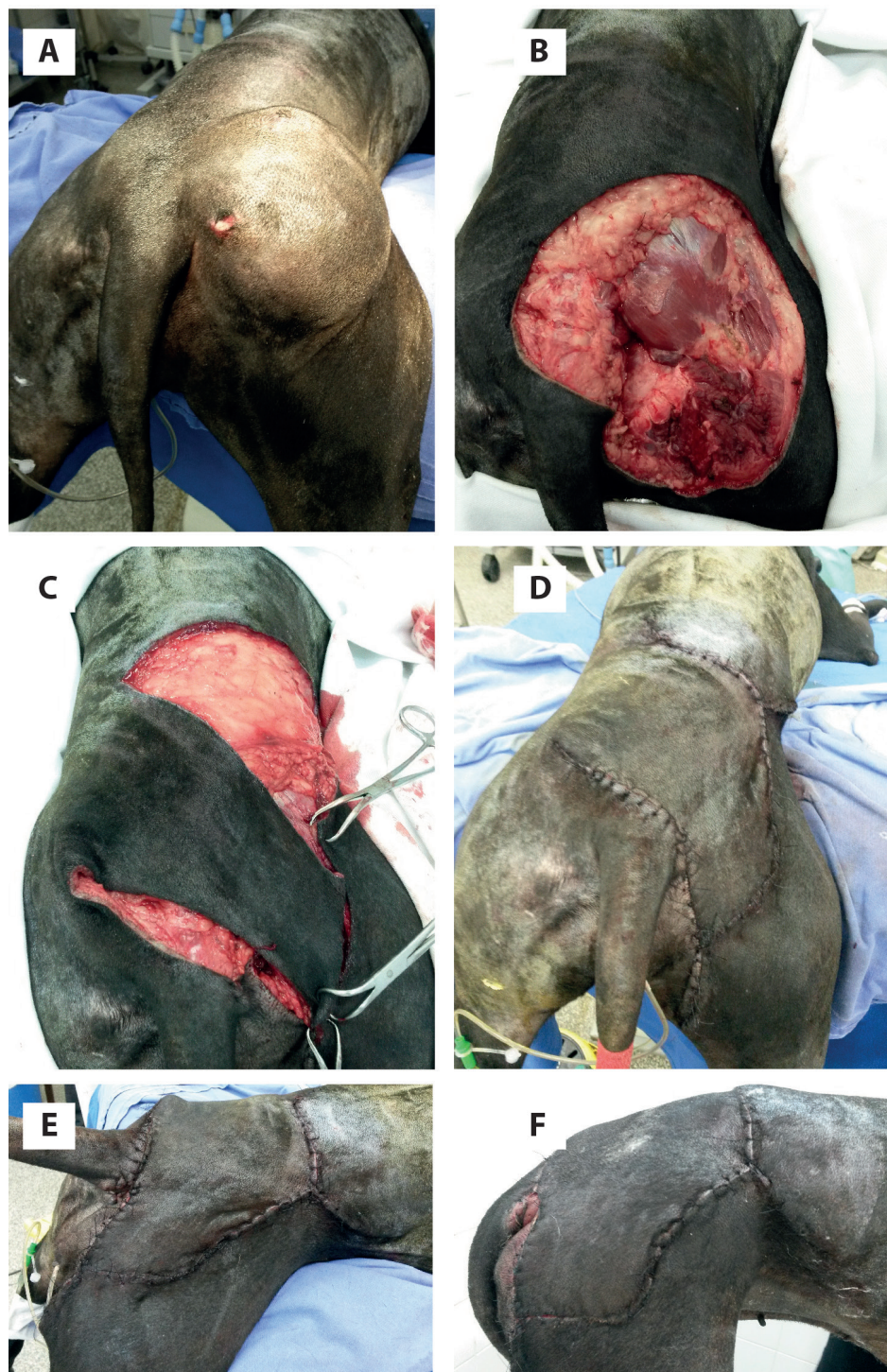


Figura 3 – Sequência de imagens da exérese (A e B) de STM localizado em membro pélvico direito, confecção de retalho cutâneo (C, D e E) e ferida cirúrgica aos três dias de pós-operatório (F) em cadela, SRD, nove anos de idade.
Fonte: Paciente atendido no Serviço de Cirurgia de Pequenos Animais (HOVET-FMVZ/USP).

Conclusão

Em cães, o tratamento de escolha para STM cutâneos e subcutâneos ressecáveis não metastáticos é o cirúrgico, que visa a exérese do tumor primário, pseudocápsula e uma grande margem de tecido normal. O grau histológico do tumor e a avaliação das margens cirúrgicas guiam a decisão sobre a adoção de terapia complementar.

Nos cães, a radioterapia combinada ao tratamento cirúrgico é excelente para o controle em longo prazo deste tipo de tumor ressecado, com margens estreitas ou comprometidas. A quimioterapia adjuvante e/ou neoadjuvante pode ser associada ao tratamento cirúrgico, no entanto ainda não existem protocolos estabelecidos com base em estudos clinicamente bem delineados ou de meta-análise. ☺

Referências

- BANKS, T. *et al.* Soft tissue sarcomas in dogs: a study assessing surgical margin, tumour grade and clinical outcome. **Australian Veterinary Practitioner**, Hurstville, v. 34, n. 4, p. 142-147, 2004. Disponível em: <https://bit.ly/2YLu59k>. Acesso em: 3 maio 2015.
- BRAY, J. P. *et al.* Canine soft tissue sarcoma managed in first opinion practice: outcome in 350 cases. **Veterinary Surgery**, Malden, v. 43, n. 7, p. 774-782, 2014.
- BRAY, J. P. Soft tissue sarcoma in the dog – part 1: a current review. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 57, n. 10, p. 510-519, 2016. Disponível em: <https://bit.ly/2M9c9UP>. Acesso em: 5 fev 2018.
- BRAY, J. P. Soft tissue sarcoma in the dog – part 2: surgical margins, controversies and a comparative review. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 58, n. 2, p. 63-72, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jsap.12629>. Acesso em: 5 fev. 2018.
- CHASE, D. *et al.* Outcome following removal of canine spindle cell tumours in first opinion practice: 104 cases. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 50, n. 11, p. 568-574, 2009. Disponível em: <https://bit.ly/2Qmfik>. Acesso em: 6 out. 2016.
- COINDRE, J. M. *et al.* Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. **Cancer**, New York, v. 91, n. 10, p. 1914-1926, 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11346874>. Acesso em: 26 maio 2015
- DENNIS, M. M. *et al.* Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs. **Veterinary Pathology**, Thousand Oaks, v. 48, n. 1, p. 73-84, 2011.
- DERNELL, W. S. *et al.* Principles of treatment for soft tissue sarcoma. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 13, n. 1, p. 59-64, 1998.
- DICKINSON, I. C. *et al.* Surgical margin and its influence on survival in soft tissue sarcoma. **ANZ Journal of Surgery**, Carlton, v. 76, n. 3, p. 104-109, 2006.
- EHRHART, N. Soft-tissue sarcomas in dogs: a review. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 41, n. 4, p. 241-246, 2005. Disponível em: <https://bit.ly/30JC3Sc>. Acesso em: 3 maio 2015.
- ENGELLAU, J. *et al.* Identification of low-risk tumours in histological high-grade soft tissue sarcomas. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 43, n. 13, p. 1927-1934, 2007.
- HOHENHAUS, A. E. *et al.* Canine cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcoma: an evidence-based review of case management. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 52, n. 2, p. 77-89, 2016. Disponível em: <https://bit.ly/2HQPC9F>. Acesso em: 9 jan. 2017.
- KOMDEUR, R. *et al.* Metastasis in soft tissue sarcomas: prognostic criteria and treatment perspectives. **Cancer and Metastasis Reviews**, Dordrecht, v. 21, n. 2, p. 167-183, 2002.
- KUNTZ, C. A. *et al.* Prognostic factors for surgical treatment of soft-tissue sarcomas in dogs: 75 cases (1986-1996). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Lakewood, v. 211, n. 9, p. 1147-1151, 1997.
- LIPTAK, J. M.; FORREST, L. J. Soft tissue sarcomas. *In*: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. (ed.). **Small animal clinical oncology**. 4. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007. p. 425-454.
- MACEWEN, E. G.; POWERS, B. E.; MACY, D. Soft tissue sarcomas. *In*: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. (ed.). **Small animal clinical oncology**. 3. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001. p. 283-304.
- MCKEE, M. D. *et al.* The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. **Journal of Surgical Oncology**, New York, v. 85, n. 2, p. 68-76, 2004. Disponível em: <https://bit.ly/2M9bVwX>. Acesso em: 4 maio 2015.
- MCSPORRAN, K. D. Histologic grade predicts recurrence for marginally excised canine subcutaneous soft tissue sarcomas. **Veterinary Pathology**, Thousand Oaks, v. 46, n. 5, p. 928-933, 2009.
- SARCOMA META-ANALYSIS COLLABORATION. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. **Lancet**, London, v. 350, n. 9092, p. 1647-1654, 1997.
- SELTING, K. A. *et al.* 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**, Lakewood, v. 227, n. 9, p. 1442-1448, 2005.
- SELTING, K. A. Soft-tissue sarcomas. *In*: HENRY, C. J.; HIGGINBOTHAM, M. L. (ed.). **Cancer management in small animal practice**. Missouri: Saunders, 2010.

STEFANELLO, D. *et al.* Marginal excision of low-grade spindle cell sarcoma of canine extremities: 35 dogs (1996-2006). **Veterinary Surgery**, Malden, v. 37, n. 5, p. 461-465, 2008.

STEFANELLO, D. *et al.* Canine cutaneous perivascular wall tumors at first presentation: clinical behavior and prognostic factors in 55 cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 25, n. 6, p. 1398-1405, 2011. Disponível em: <https://bit.ly/2VQmPHs>. Acesso em: 21 ago. 2016.

STOJADINOVIC, A. *et al.* Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue

sarcomas. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 235, n. 3, p. 424-434, 2002.

STRANDER, H.; TURESSON, I.; CAVALLIN-STÅHL, E. A. Systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. **Acta Oncologica**, London, v. 42, n. 5-6, p. 516-531, 2003. Disponível em: <https://bit.ly/30Lf8Gj>. Acesso em: 17 jan. 2018.

THRALL, D. E.; GILLETTE, E. L. Soft-tissue sarcomas. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, Philadelphia, v. 10, n. 3, p. 173-179, 1995. Disponível em: <https://bit.ly/2WnpCfw>. Acesso em: 17 maio 2015.