

## A INFLUÊNCIA DAS MARGENS CIRÚRGICAS NO SUCESSO DO TRATAMENTO DE SARCOMA DE APLICAÇÃO EM FELINOS

Letícia Beatriz Villela Olivera<sup>1\*</sup>, Ana Clara Minardi Castro<sup>1</sup>, Ana Luiza Scarpelli Magalhães<sup>1</sup>, Beatriz Soares Iglesias Ambrosio de Campos<sup>1</sup>, Maria Clara Viana Cirilo<sup>1</sup>, Sarah Cristina Pinheiro Barbosa Soares<sup>1</sup> e Rodrigo dos Santos Horta<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Discente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil – \*Contato: leticiabvoliveira@gmail.com

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

### INTRODUÇÃO

Sarcomas de aplicação felino (SAF) estão entre as neoplasias mais comumente diagnosticadas em gatos domésticos<sup>7</sup> e seus primeiros relatos coincidiram com o desenvolvimento e difusão da administração intramuscular e subcutânea de vacinas<sup>1,9,10</sup>, embora possam ser provocados também pela injeção de fármacos como antibióticos, dexametasona, metoclopramida, corticosteroides, fluidoterapia subcutânea, antipulgas injetáveis<sup>5,7,10</sup> e materiais de sutura.

O presente estudo tem o objetivo de reunir informações sobre o fato de uma boa delimitação das margens cirúrgicas ser a principal variável que influencia no tempo de sobrevivência dos felinos acometidos por essa patologia e sobre as melhores formas de evitar o seu agravamento.

### METODOLOGIA

Para redação desse estudo foram utilizadas as revistas *Acta Scientiae Veterinariae*, *Veterinary and Comparative Oncology*, *Revista Investigação*, *The Veterinary Journal*, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *Pubvet*, o Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, o site European Advisory Board on Cat Diseases e o site do Repositório Institucional da UFMG.

### RESUMO DE TEMA

O SAF é uma neoplasia maligna com incidência de até um a cada 1.000 gatos injetados<sup>7,9</sup> e sua etiologia ainda não é totalmente esclarecida. Acredita-se que ocorre em gatos geneticamente suscetíveis, após uma intensa reação inflamatória local que induz uma transformação maligna gradual das células do tecido conjuntivo em sarcoma<sup>5,7</sup>. Esse processo inflamatório é provocado principalmente por vacinas contendo adjuvantes, mas pode ser secundário à qualquer injetável, particularmente fármacos de ação prolongada<sup>5,7,10</sup> e implantes cirúrgicos<sup>10</sup>. Dentre as mutações mais associadas destacam-se mutações nos genes supressores de tumor p53<sup>1,5,8</sup>, à expressão de MDM2, inibidor do p53<sup>6,8</sup>, C-KITE/ou ao COX-2<sup>5,8</sup>.

Macroscopicamente, esses tumores se apresentam como nódulos cutâneos ou subcutâneos firmes, aderidos a planos profundos, ulcerados ou não, únicos ou difusos<sup>5,8</sup>, de localização em regiões em que foram feitas aplicações anteriormente, como a região interescapular, a parede torácica ou abdominal lateral e nas áreas dos músculos semitendinoso e semimembranoso dos membros posteriores<sup>5</sup>. Histologicamente, são, em sua maior parte, fibrossarcomas, mas outras variantes histológicas incluem o histiocitoma fibroso maligno, mixosarcoma, sarcoma indiferenciado e miofibroblástico<sup>1,4,6,7,8</sup>, rabiomiossarcoma, condrossarcoma, leiomiiossarcoma e neurofibrossarcoma<sup>1</sup>.

Estudos mostraram que os subtipos histológicos não influenciam no comportamento biológico do tumor nem no resultado do tratamento<sup>4,7</sup>. O que diferencia os sarcomas de aplicação dos sarcomas de locais não vacinados é o fato de ser mais comum em animais mais jovens (média de oito anos)<sup>1</sup>, ter rápido crescimento e invasão local e se caracterizarem como infiltrados linfocíticos periféricos, células gigantes intratumorais e/ou macrófagos, muitas vezes contendo alumínio em seu interior, com focos necróticos centrais<sup>4,5,6,7,8,10</sup>. O alumínio em macrófagos é derivado do adjuvante utilizado em vacinas inativadas para aumentar a inflamação local e levar à resposta imune desejada, mas pode potencialmente levar à uma resposta maligna<sup>3,5,8</sup>.

O diagnóstico e estadiamento desse tumor consiste em exame físico, avaliação hematológica e bioquímica sérica<sup>6,7</sup>, punção aspirativa por agulha fina (PAAF) com avaliação citológica<sup>1,7</sup>, biópsia incisional de três a cinco locais diferentes da massa<sup>1</sup>, radiografias torácicas em duas projeções (lateral direita e esquerda) para determinação de metástases tumorais<sup>6,7</sup>. Quando autorizadas pelos tutores, seria ideal a realização de tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) para

avaliação do seu tamanho real, uma vez que pode ser até duas vezes o tamanho estipulado no exame físico<sup>5</sup>.

Com o estadiamento feito, é preciso que se realize o planejamento cirúrgico, com definição do tamanho das margens laterais e profundas e se será necessário o uso de enxertos ou retalhos após a retirada da massa. A delimitação das margens é um momento essencial, visto que uma excisão, com margens limpas ou não, é definitiva no intervalo livre da doença e no tempo de sobrevida do paciente.

Sarcomas de aplicação têm crescimento altamente invasivo e sua localização nem sempre é favorável à excisão completa e, por esses motivos, margens cirúrgicas incompletas são muito comuns, resultando em insucesso de 30% a 70%, mesmo sendo utilizadas amplas margens de segurança<sup>1,7</sup>. Não existe um padrão ouro de tratamento para o SAF, mas a principal opção terapêutica tem sido a excisão cirúrgica ampla ou radical<sup>4,6</sup>, que pode ser associada, principalmente em casos em que não foi possível a realização de margens limpas, a terapias adjuvantes, como a quimioterapia e a radioterapia.

Não há um consenso absoluto sobre o tamanho das margens cirúrgicas, mas ao comparar diversos autores, o que se tem de mais seguro é a excisão radical em bloco com margens de 3 a 5 centímetros ao redor da borda palpável do tumor, incluindo a ressecção de tecidos moles, ossos ou parede corporal circundante e, se possível, uma margem de 2 planos profundos musculares ou mesmo, tecido ósseo<sup>1,2,4,6,7,10</sup>. Quando for avaliada a necessidade da realização de procedimentos mais radicais, pode-se realizar a amputação de membros, escapulectomia parcial, osteotomia de processos espinhosos dorsais, hemipelvectomy e costectomy<sup>4,6,10</sup>. A integridade da excisão do tumor pode ser avaliada durante o transcirúrgico ou mesmo com a avaliação histopatológica de rotina, com avaliação das margens excisadas e/ou com realização de biópsia do tecido adjacente à amostra excisada, com amostragem de 10-12 amostras pequenas, que podem variar de 5mm x 5mm até 10mm x 10mm<sup>7</sup>.

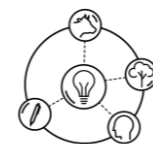
Após o tratamento cirúrgico, deve-se realizar a reavaliação clínica com exame físico e palpação do local da excisão e radiografias torácicas a cada três meses para investigação de metástases<sup>7</sup>. O objetivo do acompanhamento pós-cirúrgico é quantificar o intervalo livre da doença e tentar prolongar ao máximo o tempo de sobrevida.

Após acompanhamento de diversos animais após a ressecção, observa-se que a porcentagem de recorrência do tumor após cirurgia com margens limpas é menor (aprox. 30%) do que naqueles em que há resíduos de células tumorais (aprox. 76%)<sup>7</sup> e, dessa maneira, foi observado que o intervalo livre de doenças para aqueles animais em que a margem não foi radical, como classificado anteriormente, foi de 79 dias, o que é significativamente menor que o intervalo daqueles nos quais foi feita a excisão radical, que foi de 325 dias<sup>6</sup>.

Considerando que a cada cirurgia sucessiva há uma redução no tempo para recorrência do tumor<sup>6</sup>, foi observada uma correlação entre o intervalo livre de doença e o tempo de sobrevida, ou seja, aqueles animais com menor intervalo de tempo até a primeira recorrência são aqueles com menor tempo de vida. Dessa forma, observou-se uma mediana de 24 meses de sobrevida<sup>7</sup>.

O grau do tumor não tem influência no prognóstico em nenhum dos estudos utilizados, visto que há falta de um sistema de classificação universal, mas a localização desse tumor é de grande influência devido à possibilidade de realização de cirurgias com margens mais seguras. Assim, gatos com SAF em parede abdominal tiveram maior tempo de sobrevida que aqueles com massas na parede torácica<sup>7</sup>. Da mesma forma, gatos com tumores nos membros têm menor taxa de recorrência e, conseqüentemente, maior expectativa de vida com relação a sarcomas em qualquer outro local do corpo, comprovando uma alta eficácia das amputações.<sup>6</sup>

## XII Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente



O potencial metastático do SAF gera controvérsias entre os autores, mas foi relatado que possuem baixa possibilidade de metástase, que pode variar de 22,5% a 24% dos casos<sup>6</sup>.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os SAFs são tumores altamente invasivos, de prognóstico reservado à desfavorável e com baixo potencial metastático. O tratamento utilizando apenas a excisão cirúrgica possui taxa de recorrência de 70%<sup>5</sup>. Assim, é ideal que seja feita uma associação com terapias adjuvantes, como a radioterapia pré e pós-operatória, eletroquimioterapia e quimioterapia, que é menos eficaz, mas ainda possui benefícios e imunoterapia adicional<sup>5,6,9</sup>.

Além disso, um dos fatores mais importantes no tratamento do SAF é atingir margens negativas. Para isso, pode-se realizar o estudo histológico completo das margens, utilizando a técnica histológica tridimensional<sup>4</sup> ou até a biópsia transcirúrgica por congelamento, de forma a garantir a integridade das margens delimitadas.

É essencial que, como prevenção de maiores complicações desse tumor, gatos que têm ou tiveram SAF não recebam qualquer injetável, ao máximo. No entanto, não se deve deixar de realizar a vacinação como forma de evitar o possível desenvolvimento inicial desse tumor, que tem incidência em um a cada 1000 gatos injetados<sup>7</sup>, enquanto patologias como FeLV, rinotraqueíte, raiva e panleucopenia felina<sup>8</sup>, cujas vacinas podem levar ao SAF, têm incidência no Rio Grande do Sul, por exemplo, de 2,71%, 0,18%, 3,25%, 0,54%, respectivamente<sup>11</sup>.

Outra maneira de evitar o seu desenvolvimento ou melhorar a qualidade de vida após a ressecção do tumor é selecionar os melhores locais para aplicação de injeções, evitando a região intraescapular, a parede torácica lateral, dando preferência para a porção distal dos membros<sup>5</sup>.

Em vista de tudo que foi relatado, qualquer anomalia na pele ou no tecido subcutâneo de um gato exige avaliações adicionais. Concretamente, é crucial monitorar a região após a administração completa da vacina. Qualquer nódulo que permaneça no local da injeção três meses após a vacinação, que tenha um diâmetro superior a dois centímetros ou que esteja crescendo um mês após a vacinação, deve ser submetido a uma remoção cirúrgica para posterior análise histopatológica<sup>3,5</sup>.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- AMORIM, F. V. **Sarcomas de locais de injeção**. Acta Scientiae Veterinariae, Porto Alegre, v. 35, p. 221-223, 2007.
- 2- COLEMAN, M.J. *et al.* **Diagnostic accuracy of optical coherence tomography for surgical margin assessment of feline injection-site sarcoma**. Veterinary and Comparative Oncology, Oxford, v. 19, p. 632-640, dezembro de 2021.
- 3- FERREIRA, M.G.P.A. *et al.* **Sarcoma de aplicação em felinos: Aspectos clínicos, diagnóstico e terapia**. Revista Investigação, São Paulo, v. 15, p. 29-36, 2016.
- 4- GIUDICE, C. *et al.* **Feline injection-site sarcoma: Recurrence, tumour grading and surgical margin status evaluated using the three-dimensional histological technique**. The Veterinary Journal, Itália, v. 186, p. 84-88, julho de 2009.
- 5- HARTMANN, K., HIRSCHBERGER, J. **GUIDELINE for Feline Injection-Site Sarcoma**. European Advisory Board on Cat Diseases, Munique, 11/01/2022. Disponível em: <https://www.abcdcatsvets.org/guideline-for-feline-injection-site-sarcoma/>. Acesso em: 20/10/2023.
- 6- HERSHEY, A.E. *et al.* **Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986-1996)**. Journal of the American Veterinary Medical Association, Philadelphia, v. 216, p. 58-61, Janeiro de 2000.
- 7- MULLER, N., KESSLER, M. **Curative-intent radical en bloc resection using a minimum of a 3cm margin in feline injection-site sarcomas: a retrospective analysis of 131 cases**. Journal of Feline Medicine and Surgery. Germany, v. 20, p. 509-519, junho de 2017.
- 8- NITRINI, A.G.C., MATERA, J.M. **Sarcoma de aplicação felino: Revisão**. Pubvet, São Paulo, v. 15, p.1-12, janeiro 2021.
- 9- PEREIRA, S.T. **Sarcoma de aplicação felino: avaliações histomorfológica, imunofenotípica e tratamento quimioterápico**.

2014. Clínica e Cirurgia Veterinárias- Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

- 10- PHELPS, H. A. *et al.* **Radical excision with five-centimeter margins for treatment of feline injection-site sarcomas: 91 cases (1998-2002)**. Journal of the American Veterinary Medical Association, Florida, v. 239, p. 97-106, julho de 2011
- 11- SCHIED, H.V. *et al.* **Doenças de felinos domésticos diagnosticadas no sul do Rio Grande do Sul: estudo de 40 anos**. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, Capão do Leão, v. 72, p. 2111-2118, junho de 2020.