

GIOVANA GUIMARÃES MACHADO

***TRATAMENTO DO SARCOMA DE TECIDOS MOLES EM CÃES: UMA
REVISÃO DE LITERATURA***

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de
Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de Médico Veterinário

Preceptor: Prof. Ass. Dr. José Carlos de Figueiredo Pantoja

Botucatu
2022

GIOVANA GUIMARÃES MACHADO

***TRATAMENTO DO SARCOMA DE TECIDOS MOLES EM CÃES: UMA
REVISÃO DE LITERATURA***

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de Médico Veterinário

Área de Concentração: Cirurgia de Pequenos Animais
Preceptor: Prof. Ass. Dr. José Carlos de Figueiredo Pantoja
Coordenador de Estágios: Prof. Ass. José Paes de Oliveira Filho

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Machado, Giovana Guimarães.

Tratamento do sarcoma de tecidos moles em cães : uma
revisão de literatura / Giovana Guimarães Machado. -
Botucatu, 2022

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina
Veterinária) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia

Orientador: José Carlos de Figueiredo Pantoja
Capes: 50501103

1. Câncer em animais. 2. Cães. 3. Oncologia.
4. Sarcoma.

Palavras-chave: Cães; Oncologia; Sarcomas.

GUIMARÃES MACHADO, GIOVANA. Tratamento do sarcoma de tecidos moles em cães: Uma revisão de literatura. Botucatu, 2022. 20p. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Cirurgia de Pequenos Animais; Patologia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

A oncologia veterinária é um campo cada vez mais amplo e estudado. Os sarcomas de tecidos moles, por sua vez, representam cerca de 15% das neoplasias cutâneas e subcutâneas que acometem os cães. São um grupo de tumores extremamente heterogêneos que acometem principalmente animais de meia-idade a mais velhos, em especial cães de raças grandes e gigantes. São bastante infiltrativos, apesar do baixo potencial metastático, causando problemas substanciais aos pacientes. Nesse âmbito, estudar os avanços nas modalidades de tratamento desses tumores, assim como suas características, fisiologia e classificações é vital para que seja possível prolongar cada vez mais a vida dos animais de estimação e garantir qualidade de vida aos mesmos.

Palavras chave: Oncologia; cães; sarcomas; tratamento

GUIMARÃES MACHADO, GIOVANA. Treatment of soft tissue sarcomas in dogs: A literature revision. Botucatu, 2022. 20p. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Cirurgia de Pequenos Animais; Patologia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

Veterinary oncology is a field that is getting wider and more studied. The soft tissue sarcomas on the other hand, represent about 15% of all the cutaneous and subcutaneous neoplasias that affect the dogs. They are an extremely heterogeneous group of tumours that affect mainly mid aged to older animals, in particular large breed dogs. They are quite infiltrative, despite their low metastatic potential, causing substantial problems to the patients. In this context , studying the advances in the treatment modalities of these tumours, as well as their characteristics, physiology and classifications is vital to be able to prolong more and more the life of pets and guarantee quality of life for them.

Key words: Oncology, dogs, sarcomas, treatment

SUMÁRIO

Resumo	3
Abstract	4
1. INTRODUÇÃO	6
2. REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1. Classificação Histológica.....	8
2.2. Diagnóstico.....	8
2.3. Ressecção Cirúrgica.....	9
2.4. Radioterapia.....	11
2.5. Quimioterapia Tradicional.....	12
2.6. Quimioterapia Metronômica.....	13
2.7. Eletroquimioterapia.....	14
3. CONCLUSÃO	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16

1. INTRODUÇÃO

A classificação dos sarcomas, de forma geral, abrange um grupo heterogêneo de neoplasias malignas que se originam do folheto embrionário que forma a maior parte dos tecidos do corpo, o mesoderma. Nesse sentido, os sarcomas se originam a partir de uma variedade de tecidos mesenquimais, (como músculo, tecido cartilaginoso, tecido adiposo) e apresentam comportamento e morfologia similares às dos tipos celulares de origem (CORMIER & POLLOCK, 2004). Os sarcomas de tecidos moles, por sua vez, são originados do tecido mesenquimal que dará origem aos tecidos conjuntivos moles, (como tecido muscular, subcutâneo e cutâneo, tecido endoteliais, etc.) excluindo-se os tecidos ósseo e cartilaginoso. Eles podem surgir em diversas localizações anatômicas, mas comumente envolvem tecido subcutâneo ou cutâneo. A classificação dos sarcomas de tecidos moles é dada em conjunto devido ao fato desses tumores apresentarem comportamentos biológicos semelhantes. De forma geral, crescendo entre planos fasciais e se expandindo localmente de forma rápida e agressiva. Além disso, eles são altamente infiltrativos, normalmente com baixo potencial metastático. Outras características desse tipo de neoplasia incluem a existência de uma pseudocápsula, formada pela compressão do tecido conjuntivo peritumoral, que envolve o tumor (VAIL, et. al., 2019). Considerando as características dos sarcomas e visando a escolha e realização de um tratamento adequado, a graduação e classificação é de extrema importância para garantir o sucesso na excisão dos mesmos, assim como um bom prognóstico para os animais atendidos. A classificação dos sarcomas de tecidos moles é complexa, já que o termo inclui diversas neoplasias, como os fibrossarcomas, mixossarcomas, lipossarcomas, etc. Devido a essa variedade de nomenclaturas e padrões histológicos, sendo impossível abranger todas as suas variações, esse trabalho visa abordar os sarcomas de tecidos moles subcutâneos e cutâneos. A partir do conhecimento sobre a graduação desses tumores, juntamente com suas características e

comportamento biológico é possível seguir para as modalidades diagnósticas, assim como prever e conhecer as melhores formas de tratamento para melhorar o prognóstico do paciente. O principal desafio para o tratamento dos sarcomas de tecidos moles cutâneos e subcutâneos é o controle local do tumor, visto sua alta capacidade infiltrativa. Dito isso, o tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica. Entretanto, dependendo do local em que se encontra o tumor, assim como o estado clínico e características do paciente, essa ressecção não é possível de ser realizada com segurança em muitos casos. Assim, surge a necessidade de associação de outras modalidades de tratamento. Com o avanço dos estudos em oncologia de pequenos animais, surgiram diversas opções de terapias adjuvantes no tratamento dessa neoplasia. Há protocolos na literatura para associação com radioterapia, quimioterapia e eletroquimioterapia (TORRIGIANI, et. al., 2019). Essas opções têm melhorado as projeções de tratamento desses tumores e facilitado o prognóstico do paciente, apesar de serem muitas vezes, inacessíveis para a maioria.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Classificação Histológica

Em questão de graduação histológica, a literatura descreve um sistema de 3 classificações. O Grau 1 (baixo grau) descreve a forma mais comum, que se caracteriza por um tumor de lento crescimento, com baixa taxa de recorrência após a excisão cirúrgica. Essa graduação descreve os sarcomas mais diferenciados, em que a aparência histológica é equivalente aos tecidos mesenquimais normais. Sarcomas de grau II, por sua vez, são descritos como tumores com um grau maior de indiferenciação, maior índice de invasão local e maior chance de recidiva após excisão cirúrgica (mesmo que baixa e próxima aos tumores de grau I). É descrito que essas neoplasias apresentam um índice mitótico maior, mas o índice metastático ainda é baixo, tendo os sarcomas de tecidos moles de grau I e II probabilidade de metástase menor que 20%. O grau III, por fim, são os menos comuns, com um maior potencial de recidiva e metástase (50% dos casos). Estes são os mais indiferenciados, com alto índice mitótico, de necrose e padrão histológico pouco semelhante a um tecido mesenquimal normal (DENNIS, et al., 2011).

2.2. Diagnóstico

Objetivando a escolha do melhor tratamento e a predição do prognóstico do paciente, é de extrema importância ter um diagnóstico definitivo dos sarcomas de tecidos moles. Esse diagnóstico, assim como a classificação e graduação da neoplasia só é dado por meio da análise histopatológica. Entretanto, muitas vezes se faz necessária a utilização de outras técnicas diagnósticas prévias, para planejar

as condutas a serem tomadas e a melhor forma de obter uma amostra representativa para que esta seja enviada para a análise final. Por isso, o diagnóstico por meio da Citologia Aspirativa por Agulha Fina (CAAF) é recomendado e amplamente realizado. Apesar disso, é importante destacar que a acurácia da citologia para o diagnóstico dos sarcomas de tecidos moles varia entre 63 a 97%. Apesar de muito útil e relativamente confiável, o exame citológico não é suficiente para chegar ao diagnóstico em muitos casos, principalmente se não for feito por um patologista competente (GHISLENI, 2006). Além da citologia é de extrema importância em pacientes oncológicos a realização de exames de estadiamento para a pesquisa de metástases e prognóstico do paciente. Por isso, antes de iniciar qualquer tratamento de escolha é necessária a realização de alguns exames complementares, como hemograma, exames bioquímicos, raio-x de tórax (em 3 projeções), já que o pulmão é o local de maior incidência de metástase em pacientes com sarcomas de tecidos moles; ultrassom abdominal, para a investigação de sítios metastáticos em órgãos da cavidade abdominal; e eventualmente exames de imagem avançados, como tomografia e ressonância magnética, dependendo da localização do tumor (KUNTZ, 1997).

2.3. Ressecção Cirúrgica

O tratamento de escolha para os sarcomas de tecidos moles subcutâneos e cutâneos, como dito anteriormente, é a ressecção cirúrgica. Sendo o consenso atual de margens cirúrgicas 3 cm lateralmente e 1 plano facial como margem profunda. Nesse sentido, as opções cirúrgicas incluem a ressecção marginal, seguindo esses dados; a ressecção ampla, com margens maiores ou a ressecção radical, em que grande parte dos tecidos adjacentes ao tumor são retirados como forma de prevenção (ETTINGER, et. al., 2003). A excisão marginal do tumor pode ser uma boa opção em casos de neoplasias bem circunscritas, não

infiltrativas e com menos de 5 cm de diâmetro, principalmente as localizadas em membros ou abaixo da articulação do cotovelo ou joelho. A ressecção radical por sua vez, como nos casos de amputação de membros, deve ser escolhida para atingir margens histológicas adequadas e controle local da neoplasia no caso de tumores aderidos e infiltrativos. Uma excisão ampla costuma estar relacionada a menores chances de recidiva e maiores chances de se obter margens cirúrgicas limpas. Os sarcomas de tecidos moles são comumente envolvidos por uma pseudocápsula, formada pela compressão do tecido conjuntivo peritumoral, contendo o material neoplásico. Essa característica tem grande importância, visto que a existência desta pseudocápsula dá a ideia de que o tumor é bem encapsulado. A excisão de apenas a porção encapsulada da massa, sem as margens cirúrgicas recomendadas pode resultar em margens histológicas comprometidas, não retirando completamente o tumor e levando a um maior risco de ocorrer recidiva do mesmo. Um estudo comparativo mostrou que cães com uma excisão tumoral completa e com margens histológicas limpas, tem uma probabilidade 10,5 vezes menor de ter recidiva local do tumor, quando comparados com cães que passaram por uma excisão incompleta do mesmo (KUNTZ, 1997). Outro estudo, feito com registros médicos de 236 cães que apresentavam sarcoma de tecidos moles subcutâneo, mostra que cães que foram tratados com excisão cirúrgica completa, com margens histológicas livres apresentaram um índice de recidiva local do tumor de 0%. Já em cães em que a excisão cirúrgica do tumor não foi completa, apresentando margens histológicas comprometidas, o índice de recidiva local variou de acordo com a classificação histológica da neoplasia. Sarcomas de tecidos moles grau I apresentaram índice de recidiva de 7%, o grau II, por sua vez de 34% e o grau III de 75% (MCSPORRAN, 2009). Considerando esses dados, o tratamento efetivo do tumor, com a excisão completa sendo bem executada quando possível, leva muitas vezes a um bom prognóstico para o paciente.

Outras opções terapêuticas são levadas em conta para pacientes nos quais não é possível realizar a excisão cirúrgica completa ou pacientes que apresentaram margens comprometidas no resultado da biópsia após o procedimento cirúrgico. Uma das principais opções é o acompanhamento periódico para observar se há recidiva do tumor, e nesse caso planejar outra intervenção cirúrgica. Essa opção seria mais indicada em pacientes que apresentam sarcomas de tecidos moles de grau I ou II, que apresentam índice de recidiva mais menores e tumores circunscritos medindo menos de 5 cm de diâmetro. No entanto, algumas opções preventivas, e muitas vezes necessárias, a serem realizadas dependendo do estado clínico do paciente e classificação histológica do tumor são a radioterapia, quimioterapia (bem como a modalidade metronômica) e eletroquimioterapia (VAIL, et. al., 2019).

2.4. Radioterapia

A radioterapia, apesar de bem difundida na medicina humana, ainda não é tão difundida na medicina veterinária. A indicação da utilização da radioterapia no tratamento de sarcoma de tecidos moles em cães é baseada majoritariamente em estudos deste tumor em humanos. A radioterapia pode ser utilizada como uma terapia adjuvante à excisão cirúrgica, em pacientes em que esta não ocorreu de forma completa ou que apresentaram recidiva (FORREST, et.al., 2000). Uma aplicação interessante dessa terapia é em casos de animais que apresentam tumores grandes em membros, por exemplo, em que a indicação primária seria a amputação do mesmo. Deste modo, seria possível realizar uma cirurgia menos agressiva, realizando a ressecção incompleta do tumor e associando a radioterapia para garantir a remissão da doença (DOS SANTOS CUNHA et. al., 2013) Quando aplicada no pós-cirúrgico a radioterapia deve começar após pelo menos 7 dias da data da cirurgia, para que o risco de complicações induzidas pela radiação, como

deiscência de pontos, seja minimizado. Os protocolos estudados citam a realização de frações de 3,0 - 4,2 Gy aplicadas 5 vezes na semana (Segunda a Sexta) ou 3 vezes na semana (Segunda, Quarta e Sexta), até que se atinja uma dose total de 42 a 63 Gy. De forma geral são recomendadas doses cumulativas acima de 50 Gy. O local de aplicação recomendado é na região da cicatriz cirúrgica, com margens laterais de 3 a 5 cm (FORREST, et. al. 2000; SIMON, et. al. 2007). Essa modalidade de tratamento ainda apresenta alguns obstáculos até que seja aplicada de forma rotineira no Brasil, sendo os principais o alto custo, a dificuldade de encontrar um local que essa terapia seja aplicada e a falta de estudos comparativos em animais de companhia para garantir a eficácia da radioterapia em relação a outras modalidades de tratamento para estes tumores.

2.5. Quimioterapia tradicional

O papel principal da quimioterapia tradicional em cães com sarcoma de tecidos moles é evitar a ocorrência de metástase. Os índices metastáticos desses tumores variam de acordo com sua graduação, com o grau I apresentando índice metastático de 0 a 13%, grau II 7 a 27% e grau III 22 a 44% (KUNTZ et. al., 1997). A principal indicação da realização da quimioterapia nos animais que apresentam essas neoplasias são nos casos de pacientes que apresentam sarcoma de tecidos moles grau III ou já tem algum foco de metástase identificado pelos exames de estadiamento. Os principais protocolos para sarcoma de tecidos moles são a administração de doxorrubicina 25 mg/m² em 4 sessões ou doxorrubicina associada à ciclofosfamida na dose de 100 a 150mg/m², sendo aplicadas em dias alternados, repetindo o esquema 3 vezes (RODASKI, 2008). A maior parte dos animais que apresentam metástase desses tumores já mostram um curso mais avançado da doença, por isso, a associação de quimioterapia ao tratamento cirúrgico não demonstra um aumento significativo no tempo de sobrevida. Em um

estudo publicado no *Journal of the American Veterinary Medical Association*, envolvendo 39 cães que apresentavam sarcoma de tecidos moles grau III, foi avaliado que não houve diferença significativa na adição de doxorrubicina ao protocolo terapêutico. Neste estudo 18 cães foram tratados apenas com a excisão cirúrgica do nódulo enquanto 21 cães fizeram o tratamento cirúrgico associado a sessões de quimioterapia com doxorrubicina, avaliando-se que não houve aumento no tempo de sobrevivência dos 2 grupos de animais (SELTING et. al., 2005). De forma geral o uso da quimioterapia nesses casos precisa ser melhor elucidado, para que se sigam os melhores protocolos de modo a garantir a melhor qualidade de vida ao paciente.

2.6. Quimioterapia metronômica

A quimioterapia metronômica, modalidade que se baseia na administração de baixas doses de quimioterápicos por um maior período de tempo, tem mostrado bons resultados no controle da doença, principalmente para evitar o ressurgimento do tumor no local de onde havia sido previamente excisado. Em outro estudo comparativo, feito com 85 cães, que haviam passado por ressecção incompleta do tumor, os resultados mostraram que a terapia com baixas doses de ciclofosfamida associada ao piroxicam foi eficaz na prevenção da recidiva do sarcoma de tecidos moles. Dos 85 cães 30 foram tratados continuamente com uma dose de 10mg/m² de ciclofosfamida e 0,3 mg/kg de piroxicam. Os cães tratados apresentaram um intervalo livre de doença maior do que os não tratados com quimioterapia. Em relação aos efeitos colaterais, estes foram observados em 40% dos animais, apresentando baixa toxicidade (ELMSLIE et. al., 2008). Em vista dos dados citados a quimioterapia metronômica pode ser uma interessante possibilidade de associação no tratamento do sarcoma de tecidos moles em cães que apresentam recidiva da doença e/ou sinais de metástase.

2.7. Eletroquimioterapia

A eletroquimioterapia é uma modalidade de tratamento que vem sendo cada vez mais utilizada em pacientes oncológicos. Ela pode ser usada como forma de tratamento único ou como uma terapia adjuvante à ressecção cirúrgica, a qual é a modalidade mais comum de aplicação. Essa técnica se baseia na administração de uma dose única de drogas antineoplásicas, mais comumente a bleomicina e cisplatina, juntamente com a aplicação de pulsos elétricos na região do tumor. Os pulsos elétricos disparados levam a uma alteração na membrana celular, levando à abertura de seus poros e aumento de sua permeabilidade, num fenômeno conhecido como eletroporação. Isso permite que o quimioterápico atravessasse mais facilmente a membrana das células tumorais, levando à morte celular por apoptose (SERSA, G. et al, 2008). Em um estudo publicado em 2007, feito com 22 animais, foi observado que mais de 90% dos pacientes tratados com a eletroquimioterapia associada à ressecção cirúrgica apresentaram remissão da doença. Além disso, o controle local durante mais de 300 dias foi obtido em 12 pacientes (55%). O tempo médio livre de doença foi de 730 dias (SPUGNINI, et al., 2007). Outro estudo mais recente do mesmo autor, realizado com 30 animais, avaliou que 26 cães não apresentavam evidência de recidiva até o tempo de publicação do artigo, mostrando uma porcentagem maior (86%) quando comparada ao estudo anterior. Além disso, o tempo médio livre da doença foi de 857 dias. Neste trabalho foram utilizados animais que passaram por uma ressecção incompleta do tumor. Desta vez os cães foram submetidos a 2 sessões de eletroquimioterapia com 20mg/m² de bleomicina intravenosa e 0,5 mg/cm² de cisplatina nas margens cirúrgicas e leito tumoral (SPUGNINI, et al., 2019). A eletroquimioterapia, então, tem apresentado resultados positivos no tratamento dos sarcomas de tecidos moles, principalmente quando associada à excisão cirúrgica do tumor. Além disso, ela é mais acessível que outras formas de tratamento adjacentes, principalmente a radioterapia, sendo a mais indicada, juntamente com a excisão cirúrgica, para o controle da doença.

3. CONCLUSÃO

Os sarcomas de tecidos moles são um grupo de neoplasias muito complexas. Portanto, é importante ter o conhecimento de suas características morfológicas e comportamento clínico. A realização do exame histopatológico é imprescindível para garantir um diagnóstico confiável.

O tratamento de escolha para os sarcomas de tecidos moles é a ressecção cirúrgica com margens amplas. De acordo com a localização do tumor e características do paciente essa opção não é viável, sendo necessário fazer uso de tratamentos adjuntos. Desta forma, algumas opções apresentam-se eficientes na associação com o tratamento cirúrgico. A eletroquimioterapia e a radioterapia têm se tornado mais utilizadas nos protocolos terapêuticos, apesar de ainda pouco acessíveis em grande parte do país. A quimioterapia por sua vez, se mostra interessante em casos de sarcomas de tecidos moles grau III, que, com maior potencial metastático, necessitam da associação de um tratamento sistêmico. Ainda, o tratamento com quimioterapia metronômica tem se mostrado uma boa opção para evitar a progressão da doença.

O prognóstico do paciente canino está intimamente relacionado com a graduação histológica da neoplasia e com as opções de tratamento escolhidas. Pensando nisso, animais que apresentam sarcomas de tecidos moles grau I e II, costumam ser beneficiados com os protocolos terapêuticos mais recomendados, enquanto que cães que apresentam sarcoma de tecidos moles grau III necessitam de uma abordagem de tratamento mais ampla.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CORMIER, Janice N.; POLLOCK, Raphael E. Soft tissue sarcomas. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 54, n. 2, p. 94-109, 2004.

DENNIS, M. M. et al. Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 73-84, 2011.

DOS SANTOS CUNHA, Simone Carvalho et al. A utilização da radioterapia como terapia adjuvante no tratamento do melanoma oral em um cão. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 41, n. 1, p. 1-5, 2013.

ELMSLIE, R. E.; GLAWE, P.; DOW, S. W. Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 6, p. 1373-1379, 2008.

ETTINGER, Susan N. Principles of treatment for soft-tissue sarcomas in the dog. **Clinical techniques in small animal practice**, v. 18, n. 2, p. 118-122, 2003.

FORREST, Lisa J. et al. Postoperative radiotherapy for canine soft tissue sarcoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, n. 6, p. 578-582, 2000.

GHISLENI, G. et al. Correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology in the evaluation of cutaneous and subcutaneous masses from dogs and cats. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 35, n. 1, p. 24-30, 2006.

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**, v. 211, n. 9, p. 1147-1151, 1997.

LINDEN, Dan et al. Outcomes and prognostic variables associated with primary abdominal visceral soft tissue sarcomas in dogs: A Veterinary Society of Surgical Oncology retrospective study. **Veterinary and comparative oncology**, v. 17, n. 3, p. 265-270, 2019.

MCSPORRAN, K. D. Histologic grade predicts recurrence for marginally excised canine subcutaneous soft tissue sarcomas. **Veterinary Pathology**, v. 46, n. 5, p. 928-933, 2009.

MEACHEM, Melissa D. et al. Utility of nuclear morphometry in the cytologic evaluation of canine cutaneous soft tissue sarcomas. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 24, n. 3, p. 525-530, 2012.

RODASKI, Suely. **Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos**. 1. Ed. MedVet Livros, 2021. 240 p.

SELTING, Kim 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**, v. 227, n. 9, p. 1442-1448, 2005.

SERSA, G. et al. Electrochemotherapy in treatment of tumours. **European Journal of Surgical Oncology (EJSO)**, v. 34, n. 2, p. 232-240, 2008.

SIMON, D. et al. Orthovoltage radiation and weekly low dose of doxorubicin for the treatment of incompletely excised soft-tissue sarcomas in 39 dogs. **Veterinary Record**, v. 160, n. 10, p. 321-326, 2007.

SPUGNINI, Enrico P. et al. Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely excised spontaneous canine sarcomas. **in vivo**, v. 21, n. 5, p. 819-822, 2007.

SPUGNINI, Enrico P. et al. Adjuvant electrochemotherapy with bleomycin and cisplatin combination for canine soft tissue sarcomas: A study of 30 cases. **Open Veterinary Journal**, v. 9, n. 1, p. 88-93, 2019.

TORRIGIANI, Filippo et al. Soft tissue sarcoma in dogs: a treatment review and a novel approach using electrochemotherapy in a case series. **Veterinary and comparative oncology**, v. 17, n. 3, p. 234-241, 2019.

VAIL, David M.; THAMM, Douglas H.; LIPTAK, Julias. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology-E-Book**. Elsevier Health Sciences, 2019.