Tomografia Computadorizada do Sarcoma de Aplicação em Felinos

São Paulo 2018

IGOR DE ALMEIDA SANTOS

Tomografia Computadorizada do Sarcoma de Aplicação em Felinos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:

Departamento de Cirurgia

Área de concentração:

Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientador:

Profa. Dra. Ana Carolina Brandão de Campos Fonseca Pinto

De acordo:__

Orientador

São Paulo 2018

Obs: A versão original encontra-se disponível na Biblioteca da FMVZ/USP

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

T. 3647 Santos, Igor de Almeida Tomografia computadorizada do sarcoma de aplicação em felinos / Igor de Almeida Santos. - 2018. 88 p. : il.
Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2018.
Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária. Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária. Orientadora: Profa. Dra. Ana Carolina Brandão de Campos Fonseca Pinto.
1. Neoplasia. 2. Gatos. 3. Diagnóstico por imagem funcional. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Maria Aparecida Laet, CRB 5673-8, da FMVZ/USP.



Comissão de Ética no Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Tomografia Computadorizada do Sarcoma de Aplicação em Felinos", protocolado sob o CEUA nº 4966200215, sob a responsabilidade de Ana Carolina Brandão de Campos Fonseca Pinto e equipe; Ana Carolina B.C Fonseca Pinto/ Igor de Almeida Santos; Igor de Almeida Santos - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 13/05/2015.

We certify that the proposal "Computed Tomographic Studies of Feline Injection-Site Sarcoma", utilizing 60 Cats (30 males and 30 females), protocol number CEUA 4966200215, under the responsibility of Ana Carolina Brandão de Campos Fonseca Pinto and team; Ana Carolina B.C Fonseca Pinto/ Igor de Almeida Santos; Igor de Almeida Santos - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was approved by the Ethic Committee on Animal Use of the University of São Paulo (CEUA/FMVZ) in the meeting of 05/13/2015.

Finalidade da Proposta: Pesquisa

Vigência da Proposta: de 02/2015 a 08/2016 Área: Cirurgia

Procedência: HOVET/FMVZ/USP Espécie: Gatos sexo: Machos idade: a 30 N: Linhagem: Todas as linhagens Peso: a HOVET/FMVZ/USP Procedência: Espécie: Gatos sexo: Fêmeas idade: а N: 30 Linhagem: Todas as linhagens Peso: a

Resumo: O sarcoma de aplicação em felinos (SAF) é um tumor de origem mesenguimal que se desenvolve em região onde foi previamente administrada vacina ou um fármaco por via subcutânea ou intramuscular. Sua principal característica é a natureza agressiva comparativamente com os outros sarcomas, além de ser localmente invasivo, estendendo-se profundamente para o tecido adjacente através de projeções tipo [finger-like]. Por ser extremamente agressivo, o SAF necessita de diagnóstico e tratamento precoces. Recomendações fornecidas pela VAFSTF (2005) para o diagnóstico e tratamento dessa afecção incluem a realização de uma tomografia computadorizada ou ressonância magnética antes do tratamento, visto que o SAF geralmente estende-se para os planos musculares que podem não ser detectados visualmente, o que pode comprometer a definição de uma margem cirúrgica segura e do campo de radiação para radioterapia. Como alguns tumores relativamente pequenos têm demonstrado serem muito invasivos ao exame imaginológico topográfico, é extremamente recomendada a realização desses exames para determinar a real extensão do tumor antes da intervenção terapêutica.

Local do experimento:

São Paulo, 29 de junho de 2016

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

Roseli da Costa Gomes Secretaria Executiva da Comissão de Ética no Uso de Animais de São Paulo

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87, Cidade Universitária: Armando de Salles Oliveira CEP 05508-270 São Paulo/SP - Brasil - tel: 55 (11) 3091-7676/0904 / fax: 55 (11) 3032-2224 Horário de atendimento: 2ª a 6ª das 8h as 17h : e-mail: ceuavet@usp.br CEUA N 4966200215

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: SANTOS, Igor de Almeida

Título: Tomografia Computadorizada do Sarcoma de Aplicação em Felinos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/___/

Banca Examinadora

Prof. Dr	
Instituição:	Julgamento:
Prof. Dr	
Instituição:	Julgamento:
Prof. Dr	
Instituição:	Julgamento:

RESUMO

SANTOS, I. B. **Tomografia Computadorizada do Sarcoma de Aplicação em Felinos.** [Computed tomography of feline injection site sarcoma] 2018. 88 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

A delimitação do sarcoma de aplicação em felinos (SAF) é um desafio para os cirurgiões, portanto a tomografia computadorizada (TC) possui grande impacto no planejamento cirúrgico. Novas técnicas de imagem estão sendo desenvolvidas na tentativa de obter não apenas a análise estrutural mas também funcional dos diferentes órgãos e lesões, como no caso da Perfusão por tomografia computadorizada (PTC), permitindo a quantificação da angiogenese tumoral. Foi realizado o estudo por capítulos e teve como objetivo o entendimento e aplicação da técnica de PTC; caracterização dos SAF com PTC; caracterização de formações não sarcomatosas por PTC. Dois protocolos foram utilzados para o exame de PTC, o primeiro nos casos de SAF e formações não sarcomatosas, iniciando a injeção do meio de contraste após 2-3 segundos do início da aquisição das imagens, o segundo apenas no SAF, iniciando a aquisição das imagens após a injeção do meio de contraste intravenoso. As variáveis fornecidas pelo exame de PTC foram: Perfusão, Pico de intensidade do contraste, Tempo para o pico de contraste e Volume sanguíneo, analisadas por meio de mapas coloridos de perfusão e valores numéricos, tanto das áreas intratumorais de alta perfusão quanto de um tecido muscular sadio. O exame de PTC foi viável permitindo adquirir mapas coloridos de boa qualidade e aquisição dos valores perfusionais. No estudo do SAF foi possível caracterizar seus diferentes aspectos por meio da PTC, determinando as regiões de alta perfusão intratumoral, porém não sendo possível determinar um valor comum de perfusão dos SAF. No estudo das formações não sarcomatosas, a análise estrutural por meio de TC possibilitou informações mais detalhadas dos aspectos à tomografia computadorizada das massas. Evidente diferença no valor de perfusão da única lesão maligna em relação as lesões benignas foi detectada por meio do exame de PTC. Nos trabalhos de caracterização das formações em gatos foi possível definir que formações benignas e malignas apresentam valores de perfusão superiores comparados à musculatura normal. Conclui-se que a técnica de PTC possa ser incorporada na rotina médica veterinária, permitindo acesso a dados adicionais em relação a vascularização tumoral.

Palavras-chave: Neoplasia. Gatos. Diagnóstico por imagem funcional.

ABSTRACT

SANTOS, I. A. **Computed Tomography of Feline Injection Site Sarcoma.** [Tomografia Computadorizada do Sarcoma de Aplicação em Felinos]. 2018. 88 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

The delimitation of feline injection-site sarcoma (FISS) is a challenge for surgeons, so computed tomography (CT) has a great impact on surgical planning. New imaging techniques as Perfusion Computed Tomography (PCT) have been developed to attempt not only a structural but also a functional analysis allowing the tumor angiogenesis quantification. This study was divided in chapters and had the objective of understand the technique of PCT and its, the characterization of the FISS by PCT and the characterization of non-sarcoma masses by PTC. Two protocols were used for the PTC exam, the first in cases of FISS and non-sarcoma masses, starting the injection of the contrast medium after 2-3 seconds after the beginning of the acquisition of the images, the second only in the SAF, initiating the acquisition after the intravenous injection of contrast medium. The variables provided by the PTC examination were: Perfusion, Peak contrast intensity, Time to peak contrast and Blood volume, analyzed by perfusion colored maps and perfusion numerical values, both at high perfusion intratumoral areas and normal muscle tissue. The PCT examination was feasible, allowing acquisition of perfusion colored maps with good quality and acquisition of perfusion values. In the FISS study, was possible to characterize different aspects with PCT, determining intratumoral areas of high perfusion, but it was not possible to determine a common perfusion value. In the study of non-sarcoma formations, structural analysis by CT allowed more detailed information of the aspects of the masses and a clear difference in perfusion value of the single malignant lesion in comparison to benign lesions was detected by PCT examination. In both studies it was possible to detect that either benign or malignant masses presented higher perfusion values compared to the normal musculature. In conclusion the PCT technique showed to be feasible and might be important to be incorporated into the CT protocols of soft tissue tumors in order to obtain additional data regarding tumor vascularization, allowing access to additional data regarding tumor vascularization.

Keywords: Neoplasia. Cat. Functional diagnostic imaging.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL	09
2	PERFUSÃO POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA:	
	APRESENTAÇÃO DA TÉCNICA E APLICAÇÕES EM MEI	DICINA
	HUMANA E VETERINÁRIA	12
2.1	INTRODUÇÃO	14
2.2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.2.1	DEFINIÇÃO	15
2.2.2	APLICAÇÃO	16
2.2.3	PRINCÍPIOS BÁSICOS	18
2.2.4	PÓS-PROCESSAMENTO	24
2.2.5	INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS	28
2.2.6	VANTAGENS E LIMITAÇÕES	30
2.3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
	REFERÊNCIAS	33
3	PERFUSÃO POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA E	DOS
	SARCOMAS DE APLICAÇÃO EM FELINOS	40
3.1	INTRODUÇÃO	42
3.2	MATERIAIS E MÉTODOS	44
3.3	RESULTADOS	47
3.4	DISCUSSÃO	53
3.5	CONCLUSÃO	56
	REFERÊNCIAS	58
4	PERFUSÃO POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA I	DE
	FORMAÇÕES NÃO SARCOMATOSAS DE TECIDOS MOI	LES EM GATOS
	~ -	65
4.1		67
4.2	MATERIAIS E METODOS	68
4.3	RESULTADOS	70
4.4	DISCUSSÃO	77
4.5	CONCLUSÃO	79

REFERÊNCIAS	81
CONSIDERAÇÕES GERAIS	84
REFERÊNCIAS	87
	REFERÊNCIAS CONSIDERAÇÕES GERAIS REFERÊNCIAS

1. Introdução Geral

1 INTRODUÇÃO GERAL

O sarcoma de aplicação em felinos (SAF) é uma neoplasia de origem mesenquimal que se desenvolve no tecido subcutâneo, reportada comumente nos locais de vacinação. Estudos caracterizaram diferentes estímulos além da vacinação para o desenvolvimento do tumor como injeção de material estranho, trauma e implante de microchip, induzindo inflamação crônica no subcutâneo ou no músculo, podendo ser responsável pela transformação neoplásica e desenvolvimento dos SAF. Sua principais características são natureza agressiva com invasão local, estendendo-se profundamente para os tecidos regionais; pouca eficácia das diferentes abordagens terapêuticas e alta taxa de recidiva mesmo após excisão cirúrgica radical com margens livres ao exame histopatológico.

Estudos visam investigar as características dessa neoplasia, inclusive sob os aspectos imaginológicos. A tomografia computadorizada (TC) e as imagens por ressonância magnética são essenciais para o estadiamento do SAF, pois auxiliam no diagnóstico (TRAVETTI et al., 2013; ZARDO et al., 2016; ROUSSET et al., 2013), delimitação (FERRARI et al., 2015) e detecção de lesões peritumorais (NEMANIC et al., 2016), impactando no planejamento pré operatório e consequentemente no prognóstico dos animais com SAF.

Atualmente, abordagem individualizada dos pacientes oncológicos é uma realidade na medicina humana, considerando que os métodos de imagem convencional, não caracterizam com detalhamento a vascularização e o metabolismo dos tumores quando comparados a métodos de imagem funcional.

Com os avanços da tecnologia dos equipamentos de tomografia computadorizada *multislice* (TCM), a técnica de Perfusão por Tomografia Computadorizada (PTC) se tornou um método de imagem funcional de fácil acesso, padronização de protocolo e custos reduzido quando comparados à outros métodos funcionais como o PET-CT (*Positron Emission Tomography*) ou a Perfusão por Ressonância Magnética (SOUSA et al., 2012).

As principais aplicações do exame de PTC são: caracterizar as lesões, estadiar a neoplasia, predizer o prognóstico do paciente, detecção precoce da resposta tumoral à terapias, detectar recidivas, avaliar a resistência tumoral à drogas antineoplásicas e na avaliar a farmacodinâmica no desenvolvimento de novas drogas antineoplásicas (GARCIA-FIUEIRAS et al., 2013).

Devido à existência de poucos estudos relacionados com a técnica de PTC na literatura médico-veterinária e a relevância desta neoplasia na clínica de felinos os objetivos deste trabalho, descritos nos capítulos subsequentes foram:

 compilar informações a respeito da técnica de PTC, reunindo dados para seu entendimento, execução e aplicações na medicina humana e veterinária (Capítulo 2 – texto publicado como artigo científico na Revista Clínica Veterinária);

 verificar a viabilidade da técnica de PTC em formações de tecidos moles em gatos (capítulo 3);

 caracterizar os aspectos de PTC dos SAF (qualitativamente e quantitativamente) e verificar se há características que possam auxiliar no entendimento da etiopatogenia desta neoplasia (Capítulo 3);

 - caracterizar os aspectos morfológicos por TC e aspectos de PTC de formações de tecidos moles (qualitativamente e quantitativamente) com diagnóstico negativo de SAF, verificando particularidades para auxiliar na abordagem de pacientes oncológicos (Capítulo 4).

Defendem-se as seguintes hipóteses:

- As informações fornecidas pela TC incluindo a técnica de PTC identifiquem características relevantes ao diagnóstico, prognóstico, planejamento cirúrgico e monitoração no SAF e outros tipos de formações, constituindo uma alternativa que possa ser recomendada como rotina no protocolo de avaliação de neoplasias.

2. Perfusão por tomografia computadorizada: apresentação da técnica e possíveis aplicações na medicina humana e veterinária

2 PERFUSÃO POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA: APRESENTAÇÃO DA TÉCNICA E POSSÍVEIS APLICAÇÕES NA MEDICINA HUMANA E VETERINÁRIA

RESUMO

A perfusão por tomografia computadorizada (PTC) é uma técnica de diagnóstico por imagem que agrega a avaliação funcional dos tecidos à análise morfológica do exame tomográfico convencional, permitindo assim estudar o comportamento dos tecidos normais e doentes. O exame fornece valores numéricos e imagens tomográficas pseudocoloridas que permitem a realização de uma análise tanto quantitativa quanto qualitativa da perfusão tecidual. Considerada um método rápido e sensível na avaliação de acidente vascular cerebral em medicina humana, ainda abarca grande espectro de aplicações clínicas na oncologia, como a diferenciação de lesões inflamatórias e tumorais, a caracterização de lesões malignas ocultas e a avaliação da resposta tumoral à terapia. O objetivo da presente revisão é descrever a técnica de PTC e suas principais indicações, vantagens e desvantagens.

Palavras-chave: Diagnóstico por imagem. Radiologia. Avaliação funcional. Oncologia

2.1 INTRODUÇÃO

Atualmente, novas técnicas de exames de imagem vêm sendo desenvolvidas na tentativa de obter não apenas uma avaliação morfológica, mas também uma análise funcional e metabólica de diversos órgãos e tipos de lesões (NITZL et al., 2012), como a ultrassonografia com contraste (RADEMACHER et al., 2006; GAY et al., 2012), a difusão e a espectroscopia pela ressonância magnética, a PET-CT (*positron emission tomography*) e a perfusão pela ressonância e pela tomografia computadorizada (SOUSA et al., 2012). Os dados fornecidos por esse grupo de exames de imagem permitem analisar o comportamento biológico dos tecidos e são denominados biomarcadores (SOUSA et al., 2012; KAMBADAKONE; SAHANI, 2009; ELMAADAWY et al., 2013).

Devido à maior disponibilidade de equipamentos de tomografia computadorizada, multidetectores e softwares específicos, a perfusão por tomografia computadorizada (PTC) pode ser o método de imagem ideal para a avaliação funcional e morfológica na prática do dia a dia (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009; PETRALIA et al., 2010a).

Na medicina humana, a PTC obteve grande impacto em pacientes com acidente vascular cerebral, graças a seu rápido tempo de escaneamento e processamento das imagens, consolidando-se como modalidade de escolha para a avaliação estrutural e do *status* funcional da vascularização cerebral (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009).

Na oncologia, a técnica permite a análise quantitativa e qualitativa da angiogênese tumoral, considerada útil na rotina clínica, e a investigação de suas aplicações tem sido foco de várias pesquisas (PETRALIA et al., 2010a; MILES, et al., 2000; PREZZI; KHAN; GOH, 2015; SHAW; PROKOP, 2015).

O objetivo desta revisão de literatura é apresentar informações relacionadas com a técnica de PTC, suas aplicações, vantagens, desvantagens e protocolos de exame.

2.2 REVISÃO DE LITERATURA

2.2.1 DEFINIÇÃO

No senso geral, o termo "perfusão sanguínea" se refere à passagem do sangue através da rede microcirculatória (CUENOD; BALVAY, 2013). Mediante a análise do realce positivo do meio de contraste intravenoso, a técnica de PTC permite estudar a microcirculação dos diferentes tecidos e órgãos, e, consequentemente, avaliar uma grande variedade de doenças (ou enfermidades), podendo quantificar a perfusão real a partir da mensuração da diferença de densidade produzida pelo meio de contraste (MC) que percorreu os vasos sanguíneos, mimetizando o sangue (CUENOD; BALVAY, 2013; PETRALIA et al., 2010b).

Conhecido também como estudo dinâmico do contraste por tomografia computadorizada (PREZZI; KHAN; GOH, 2015), seu princípio fundamental é a mudança temporal na atenuação do tecido após a administração do MC intravenoso, sendo as imagens obtidas a partir de repetidos escaneamentos subsequentes (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009; SHAW; PROKOP, 2015). Os dados adquiridos podem ser armazenados, e quando aplicadas análises matemáticas complexas por software específico, a perfusão tecidual pode ser quantificada em parâmetros de perfusão (Tabela 1) (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009; PETRALIA et al., 2010a).

Parâmetros de perfusão	Definição	Unidade	
Fluxo sanguíneo (FS)	Taxa do fluxo dos vasos na	mL/100 g/min	
	região do tecido		
Volume sanguíneo (VS)	Volume do sangue circulante	mL/100 g	
	dentro dos vasos na região do		
	tecido		
Média do tempo de trânsito	Tempo médio gasto para o	Segundos	
(MTT)	contraste passar de uma artéria		
	para uma veia		
Permeabilidade da superfície	Fluxo total do plasma para o	mL/100 g/min	
(PS)	espaço intersticial		
Tempo para o pico (TPP)Tempo de chegada do c		Segundos	
	do maior vaso arterial para o pico		
	de realce		
Perfusão	Taxa do fluxo dos vasos na	mL/min/mL	
	região do tecido		

Tabela 1 – Parâmetros utilizados na PTC, suas definições e unidades de medida

Fonte: (adaptado de SAHANI, 2010).

Também se podem obter mapas paramétricos coloridos por meio do software de PTC, que se assemelham ao exame tomográfico convencional, só que associados à atribuição de cores de acordo com os valores de perfusão de cada parâmetro, geralmente variando de alto (vermelho) a baixo (verde) (ELMAADAWY et al., 2013; PETRALIA et al., 2010a).

2.2.2 APLICAÇÃO

Após o estabelecimento da técnica para a avaliação de acidente vascular cerebral isquêmico (DONAHUE; WINTERMARK, 2015; HOEFFNER et al., 2004; DANI et al., 2011; ADAM et al., 2013), diversos trabalhos foram desenvolvidos na oncologia humana com a finalidade de determinar sua utilidade na avaliação de tumores: cerebrais (CHEN et al., 2014; GELFAND; WINTERMARK; JOSEPHSON, 2010; YEUNG et al., 2015) de tecidos moles das extremidades (ELMAADAWY et al., 2013), da cabeça (ASH et al., 2009), do pescoço (ASH et al., 2009; BISDAS et al., 2007), do esôfago (DJURIC-STEFANOVIC, 2013), da

próstata (LUCZYNSKA et al., 2014), do pâncreas (DELRUE et al., 2012; D'ONOFRIO et al., 2013), do pulmão (FRAIOLI et al., 2011; GIBALDI et al., 2015), colorretal (GOH; PADHANI; RASHEED, 2007; JANSSEN et al., 2010), do fígado (IPPOLITO et al., 2012; KANDA et al., 2014; KIM; KAMAYA; WILLMANN, 2014), do estômago (YAO et al., 2011), das glândulas adrenais (QIN et al., 2012) e dos ovários (NG et al., 2017; COLEMAN; LEE, 2017) e na diferenciação entre diverticulite e câncer colorretal (GOH et al., 2007) Os principais resultados desses estudos permitem a diferenciação de lesões benignas de malignas, a caracterização de tecido tumoral residual ou recidivado e de malignidades ocultas, a definição do melhor local para biópsia e a resposta do tumor ao tratamento quimioterápico e radioterápico.

Outras aplicações não oncológicas relatadas na medicina humana são: diagnóstico de cirrose hepática (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009), pancreatite aguda (YOSHIHISA et al., 2017) e encefalite (ADAM et al., 2013), avaliação da função individual dos rins (EL-DIASTY et al., 2016), estudo da perfusão do miocárdio e avaliação de tromboembolismo pulmonar (MIRSADRAEE; VAN-BEEK, 2015).

Em medicina veterinária, utilizou-se a PTC na avaliação do fígado, do estômago e do pâncreas em cães com e sem anomalias vasculares portais (ZWINGENBERGER; SHOFER, 2007), revelando valores significativamente elevados da perfusão hepática (arterial e venosa) e gástrica, e reduzidos na perfusão portal nos animais afetados em comparação com os normais.

Alguns pesquisadores estudaram a taxa de filtração glomerular relativa por meio da PTC em cães (O´DELL-ANDERSON et al., 2011; CHANG et al., 2006), gatos (GRANGER et al., 2012) e coelhos (ZOLLER; LANGLOIS; ALEXANDER, 2017). Tal método possibilita a detecção de disfunção precocemente à falha renal, uma vez que os exames laboratoriais de rotina demonstram-se alterados apenas em perda funcional avançada dos néfrons (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009). Além da avaliação funcional dos rins, a PTC permite também a avaliação morfológica mediante o mesmo exame (CHANG et al., 2006; GRANGER et al., 2012), sendo possível a sua realização tanto em equipamentos *multislice* (ZOLLER; LANGLOIS; ALEXANDER, 2017) quanto em equipamentos *single slice* (CHANG et al., 2006; GRANGER et al., 2012).

Em estudo com 31 cães acometidos por diversos tipos de neoplasia espontâneas, demonstrou-se que carcinomas, sarcomas de tecidos moles e ósseos possuíam valores de perfusão diferenciados, concluindo que a técnica poderia ser integrada aos exames de tomografia computadorizada de rotina e ser útil também na avaliação da resposta do tumor à terapia, promovendo importante impacto na sobrevida dos pacientes (NITZL et al., 2012).

A técnica de PTC em lesões encefálicas neoplásicas (12/16) e não neoplásicas (4/16) obteve resultados semelhantes aos já relatados em seres humanos, com valores perfusionais distintos entre os tipos de lesões e quando comparadas ao parênquima encefálico normal, como nos casos de meningioma que apresentavam elevados índices de permeabilidade e volume sanguíneo cerebral em comparação com o parênquima encefálico normal e as demais lesões (MACLOAD et al., 2009).

Em um outro estudo, realizou-se a avaliação pancreática por PTC em nove cães da raça beagle, com a finalidade de estabelecer o melhor protocolo de avaliação quantitativa de sua perfusão (KISHIMOTO et al., 2011). E, mais recentemente, a PTC foi utilizada como ferramenta no controle da resposta de tumores cerebrais aos tratamentos radioterápico e radiocirúrgico estereotáxicos. A técnica demonstrou-se eficiente na comparação antes e após o tratamento, evidenciando redução do fluxo sanguíneo e do volume sanguíneo tumoral pósterapia (ZWINGENBERGER et al., 2016).

2.2.3 PRINCÍPIOS BÁSICOS

O estudo de PTC e a análise dos dados são baseados nas mudanças temporais de atenuação tecidual após a administração intravenosa do MC (MILES, 1999). Realiza-se então uma aquisição repetida de imagens de uma região, chamada também de cine ou estudo dinâmico (CUENOD; BALVAY, 2013), que tem de ser adquirido antes, durante e depois da injeção do MC (PETRALIA et al., 2010a).

Após a injeção intravenosa do contraste iodado, o realce tecidual é dividido em duas fases, baseadas em sua distribuição: compartimento intravascular e extravascular (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009; CUENOD; BALVAY, 2013; MILES, 1999; MILES, 2003). Na primeira fase, o MC está dentro do espaço intravascular, durando aproximadamente de 40 a 60 segundos desde o momento da chegada do contraste a esse compartimento (MILES et al., 2000; MILES, 1999; MILES, 2003). Na segunda fase, o contraste passa do compartimento intravascular para o extravascular através do endotélio da parede dos capilares sanguíneos (CUENOD; BALVAY, 2013; MILES, 1999). O realce durante a primeira fase é determinado em grande parte pelo fluxo sanguíneo e pelo volume sanguíneo tecidual, ao passo que na segunda fase é influenciado pela permeabilidade vascular (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009). Após o exame de PTC, os dados obtidos são analisados por modelos matemáticos de um software específico do equipamento de TC (ex: Perfusion CT no caso de equipamento da marca Philips). Os dois principais modelos para estimar a perfusão tecidual pela tomografia são: análise compartimental e análise deconvolucional (SHAW; PROKOP, 2015; SAHANI, 2010).

Análise compartimental

Baseia-se na hipótese de o bolus do MC estar retido no órgão de interesse no momento da mensuração. Isso pode resultar em subestimação dos valores perfusionais em órgão com rápido trânsito vascular (MILES, 2003). Dois tipos de análise podem ser realizados nesse tipo de modelo: método compartimental único ou método duplo (MILES, et al., 2000; MILES, 2003).

No método compartimental único se assume que os espaços intra e extravasculares são um compartimento único, e o cálculo da perfusão tecidual é baseado no princípio da conservação de massa no interior do sistema (princípio de Fick) (SOUSA et al., 2012; KAMBADAKONE; SAHANI, 2009).

No método compartimental duplo, os compartimentos intra e extravasculares são considerados distintos, e a permeabilidade vascular e o

volume sanguíneo podem ser estimados usando-se uma técnica chamada de análise de Patlak, que possibilita a quantificação da transição do MC do espaço intravascular para o extravascular (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009).

A análise compartimental é preferível na avaliação de órgãos com complexa via de circulação, como baço e rins (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009). Também é útil na avaliação hepática, pois estima separadamente os componentes arterial e portal (KIM; KAMAYA; WILLMANN, 2014).

Análise deconvolucional

É baseada no cálculo de uma curva tecidual teórica, chamada de função de resíduo de impulso; para isso utiliza-se a curva arterial e de tempo/concentração tecidual. A elevação dessa curva reflete a perfusão tecidual, e a área abaixo da curva reflete o volume sanguíneo (SAHANI, 2010).

Tal análise assume que a forma da função de resíduo de impulso é um platô com um *washout* exponencial único; embora seja válida para a maioria dos órgãos, pode não ser adequada para um órgão com circulação complexa (SOUSA et al., 2012).

O método deconvolucional é apropriado para mensurar baixos valores de perfusão tecidual, tipicamente observados nos casos de tumores pós-tratamento (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009; MILES, 1999).

Vários protocolos de PTC têm sido propostos e dependem de certas variáveis, tais como órgão de interesse, modelo matemático utilizado (compartimental ou deconvolucional), equipamento disponível e objetivo clínico. Entre essas variáveis, o modelo matemático e o equipamento utilizado interferem diretamente na seleção de determinados elementos do protocolo de exame, como, por exemplo: volume de contraste, velocidade de injeção, intervalo de início da injeção e da aquisição de dados e seus parâmetros técnicos (kVp e mAs) (SOUSA et al., 2012).

Utilizando o modelo matemático deconvolucional, as imagens são obtidas a cada segundo, enquanto com o modelo compartimental elas são adquiridas a cada 3 a 5 segundos (MILES, et al., 2000; SAHANI, 2010; MILES, 1999). Para o estudo da maior parte do corpo, valores de 80 a 100 kVp são suficientes para a aplicação da PTC (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009). Para o método deconvolucional, valores de 50 a 100 mAs são considerados adequados, enquanto para o método compartimental, de 100 a 250 mAs são suficientes (Tabela 2).

A análise deconvolucional é menos sensível ao ruído, permitindo o uso de menores correntes no tubo e a aquisição de imagens com melhor resolução temporal. A análise compartimental proporciona curto tempo de aquisição de exame, porém essa técnica é sensível ao ruído de imagem (SAHANI, 2010).

A Tabela 2 demonstra os principais parâmetros considerados importantes de acordo com os modelos matemáticos.

Os softwares dos principais fabricantes e seus respectivos modelos matemáticos aplicados são: CT Perfusion (GE) com análise deconvolucional; Functional CT (Siemens) com análise compatimental dupla; Brilliance (Philips) com análise compartimental.

	Compartimental	Deconvolucional		
Tecido de escolha	Preferível para órgãos com	Preferível para órgãos ou tecidos		
	complexa via de circulação (ex:	com baixos valores de perfusão		
	fígado, baço e rins)			
Frequência de aquisição das	3 a 5 segundos	Cada segundo		
imagens				
mAs adequado	100 a 250 mAs	50 a 100 mAs		
kVp	80 a 100	80 a 100		

Tabela 2 – Parâmetros a serem levados em consideração de acordo com o tipo de modelo matemático disponível

Fonte: (adptado de Kambadakone; Sahani, 2009).

Protocolo

Um típico protocolo de PTC consiste em uma aquisição básica, sem utilização do meio de contraste, seguida por uma aquisição dinâmica, que deve ser iniciada antes da injeção do meio de contraste intravenoso (SAHANI, 2010).

O estudo tomográfico sem contraste serve como localizador para selecionar o tecido adequado a ser contemplado pelo exame perfusional (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009; ELMAADAWY et al., 2013; KIM; KAMAYA; WILLMANN, 2014), além de fazer parte da análise morfológica (MILES, 2003). A fase dinâmica consiste em repetidas aquisições do mesmo volume selecionado antes, durante e após a aplicação do MC por via intravenosa PETRALIA et al., 2010b). O MC a ser utilizado é o iodado não iônico, variando a dose de 240 a 370 mg de lodo por mL, com velocidade de aplicação de 3 a 5 mL/s e auxílio de bomba injetora. A tabela 3 demonstra os parâmetros sugeridos por diferentes autores para aplicação da técnica (NITZL et al., 2009).

A área de cobertura do exame de perfusão é baseada na configuração do equipamento de tomografia computadorizada, dependendo da espessura do corte que se pode realizar (NITZL et al., 2009; KAMBADAKONE; SAHANI, 2009). Aparelhos *single slice* foram capazes de perfazer o exame em uma área de 5-7 mm de comprimento (NITZL et al., 2009; ZWINGENBERGER; SHOFER, 2007), enquanto aparelhos multidetectores, de 4 a 16 canais, geralmente são capazes de cobrir uma área de aproximadamente 2 cm de comprimento. Outros aparelhos de 64 canais podem cobrir uma área de cerca de 4 cm de comprimento; e aparelhos de 128 a 320 canais, uma área de 8-16 cm de comprimento (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009).

O estudo de primeira passagem, que permite o acesso especialmente da velocidade do fluxo sanguíneo e do volume sanguíneo, é realizado a partir da injeção do meio de contraste até 40-60 segundos. O realce tecidual observado nesse estudo é predominantemente restrito ao espaço intravascular. A fase tardia dura de 2 a 10 minutos e fornece a mensuração da permeabilidade vascular. Pode-se realizar o estudo de primeira passagem, o estudo tardio ou ambos, dependendo dos parâmetros de interesse a serem avaliados (SAHANI, 2010; KIM; KAMAYA; WILLMANN, 2014). A maioria dos trabalhos se restringem ao estudo de primeira passagem (ELMAADAWY et al., 2013; PREZZI; KHAN; GOH, 2015; HOEFFNER et al., 2014; CHEN et al., 2014; GELFAND; WINTERMARK; JOSEPHSON, 2010; ASH et al., 2009; DELRUE et al., 2012; BISDAS et al., 2007; DJURIC-STEFANOVIC et al., 2015; LUCZYNSKA et al., 2014; FRAIOLI et al., 2011; GIBALDI et al., 2015; IPPOLITO et al., 2014; YAO et al., 2011; QIN et al., 2012; GOH et al., 2007; MACLOAD et al., 2009; KISHIMOTO et al., 2011; ZWINGENBERGER et al., 2016; RUMBOLDT; AL-OKAILI; DEVEIKIS, 2005).

Alguns trabalhos com estudo de filtração glomerular realizam por último o exame pós-contraste tardio, repetindo o protocolo do exame simples (CHANG et al., 2011; O´DELL-ANDERSON et al., 2011), que pode ser útil para uma avaliação morfológica completa.

Referência	Estudo	Tensão	Corrente	Volume de	Velocidade de
		(kVp)	(mA)	contraste	injeção de
					contraste
MacLoad et	Avaliação da perfusão por	120	100	740 mg	5 mL/s
al., 2009	tomografia em lesões			l/kg de 370	
	cerebrais espontâneas			mg I/mL	
	neoplásicas e não				
	neoplásicas em cães				
Zwingenber	Comparação da perfusão	80-120	100-200	0,5mL/kg	5 mL/s
ger &	hepática, pancreática e			de 370 mg	
Shofer, 2007	gástrica com a técnica de			l/mL ou	
	PTC em cães normais e			300 mg	
	em cães com anomalias			l/mL	
	portovasculares				
Zwingenber	Avaliação à resposta de	120	100	740 mg	5 mL/s
ger et al.,	tumores encefálicos em			l/kg de 370	
2016	cães após radiocirurgia			mg l/mL	
	estereotáxica e				
	radioterapia com a				
	técnica de PTC				
Nitzl et al.,	Estabelecer a utilidade da	Não	Não	300 mg	Não informado
2009	PTC em tumores	informado	informado	l/kg de 300	
	espontâneos em cães			mg l/mL	
Kishimoto et	Comparação de dois	120	150	200 mg/kg	5 mL/s
al., 2011	modelos matemáticos no				
	estudo de PTC do				
	pâncreas de cães				
	normais				
O´Dell-	Estabelecer o	120	130	300 mg	3 mL/s
Anderson et	procedimento e valores			l/kg de 240	
al., 2006	de referências para taxa			mg l/mL	
	de filtração glomerular				
	utilizando a tomografia				

Tabela 3 – Principais artigos e parâmetros técnicos utilizados por diversos autores em medicina veterinária

	computadorizada em 8				
	cães sadios				
Chang et	Determinar a taxa de	120	50	300 mg	3 mL/s
al., 2011	filtração glomerular global			I/kg de 300	
	e individual utilizando			mg I/mL	
	estudo dinâmico do				
	contraste por tomografia				
	em 24 cães sadios da				
	raça beagle				
Granger et	Estabelecer o	120	200	300 mg	3mL/s
al., 2012	procedimento e valores			l/kg de 240	
	de referência para			mg l/mL	
	determinar a taxa de				
	filtração glomerular global				
	em 10 gatos sadios com o				
	estudo dinâmico por				
	tomografia				
	computadorizada				
Zoller,	Avaliar a taxa de filtração	120	200-250	150 mg	Aproximadamente 3
Langlois &	glomerular através da			l/kg de 300	mL/s
Alexander,	tomografia			mg l/mL	
2017	computadorizada de dois				
	coelhos com doença renal				
1		1	1	1	

2.2.4 PÓS-PROCESSAMENTO

Ao término do exame de PTC, as imagens adquiridas e reconstruídas são transferidas para uma estação de trabalho, revisa-se o estudo a fim de evitar artefato de moção nas imagens, e, utilizando software adequado, realizam-se a criação dos mapas paramétricos coloridos e a quantificação dos parâmetros funcionais (SOUSA et al., 2012).

O primeiro passo fundamental para calcular os parâmetros de perfusão é identificar e desenhar uma região de interesse (ROI – *region of interest*) no centro de um vaso sanguíneo arterial calibroso, gerando uma curva de concentração arterial do contraste em relação ao tempo (ELMAADAWY et al., 2013) (Figura

1), que servirá de base para as análises subsequentes. Para o estudo de taxa de filtração glomerular, indica-se a utilização da artéria aorta na altura dos hilos renais (O´DELL-ANDERSON et al., 2011).

Figura 1 – Imagem de TC transversal de uma gata de treze anos, sem raça definida, apresentando sarcoma de aplicação nos tecidos moles da região abdominal cranial esquerda (cabeças de setas). Primeiro passo do exame de PTC: escolha da imagem e da artéria com inserção do ROI dentro dos limites vasculares (A) a serem utilizados para aquisição da curva de concentração arterial do contraste medido em unidades Hounsfield (HU) em relação ao tempo (B)



Fonte: (Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia, FMVZ/USP, 2018).

Mapas paramétricos coloridos são disponibilizados de acordo com o fornecedor do equipamento (Figura 2); a escala de cores pode ser manipulada pelo examinador, a fim de potencializar a diferenciação entre áreas com perfusão distinta (PETRALIA et al., 2010b). Desenham-se ROIs manualmente nas lesões e em áreas de interesse para quantificação automática dos parâmetros perfusionais por meio do software, de acordo com o equipamento e o modelo matemático utilizado (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009) (Figura 3). O formato do ROI pode ser circular (ELMAADAWY et al., 2013) ou oval (QIN et al., 2012). Na avaliação da perfusão da área de interesse, devem-se evitar os grandes vasos, áreas com ar, tecido adiposo adjacente (PETRALIA et al., 2010a), áreas necróticas e calcificações (RANA et al., 2015). A escolha dos locais para a inserção dos ROIs estará atrelada à estrutura-alvo do estudo. Em casos oncológicos, geralmente os ROIs são inseridos no tumor e em regiões sadias do

mesmo órgão ou tecido. Devem-se inserir ROIs sempre com áreas similares para efeitos de comparação (ELMAADAWY et al., 2013; RUMBOLDT; AL-OKAILI; DEVEIKIS, 2005).

Figura 2 – Mapas paramétricos fornecidos pelo software de perfusão da Philips: perfusão (A), pico do realce (B), tempo para o pico do realce (C) e volume sanguíneo (D), demonstrando infiltração tumoral para a musculatura paravertebral (setas brancas) e para a região dorsal da neoformação (seta azul)



Fonte: Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia, FMVZ/USP, 2018

O estudo de avaliação da taxa de filtração glomerular é baseado na análise de Patlak. Os ROIs são inseridos no parênquima renal, evitando vasos, tecido adiposo (CHANG et al., 2011; O´DELL-ANDERSON et al., 2011; GRANGER et al., 2012; ZOLLER; LANGLOIS; ALEXANDER, 2017) e outras anormalidades, como no caso de neoplasias (ZOLLER; LANGLOIS; ALEXANDER, 2017). Os valores de atenuação dos rins e da aorta são corrigidos subtraindo-se a média

do valor de sua atenuação pré-contraste com a média de cada valor de atenuação do exame pós-contraste (O´DELL-ANDERSON et al., 2011).

Figura 3 – A colocação dos ROIs nas áreas de interesse pode ser realizada tanto nas imagens de TC convencionais pós-contraste (A) quanto nos mapas perfusionais paramétricos (B). A e B podem ser comparados com o intuito de caracterizar melhor os limites tumorais e a infiltração muscular. C) Curva arterial junto com as curvas perfusionais em função do tempo. D) Resultados dos índices de perfusão para cada ROI, demonstrando altos valores tumorais de perfusão e volume sanguíneo (T1-T3) quando comparados com perfusão da musculatura paravertebral sadia (T4 e T5), sugerindo agressividade e podendo ser úteis especialmente na reavaliação pósterapia



Fonte: Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia, FMVZ/USP, 2018

Apenas alguns equipamentos podem realizar as análises necessárias automaticamente baseadas em Patlak, como no caso da fabricante Siemens (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009). Quando essa ferramenta não está disponível, o examinador pode realizar cálculos matemáticos manualmente para obter as informações desejadas de taxa de filtração glomerular, como no caso dos trabalhos realizados em medicina veterinária, que utilizaram scanners da fabricante General Eletrics (GE) (CHANG et al., 2011; O´DELL-ANDERSON et al., 2011; GRANGER et al., 2012; ZOLLER; LANGLOIS; ALEXANDER, 2017).

2.2.5 INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS

Análise qualitativa

Cada pixel obtido recebe uma cor com valor numérico para cada índice de perfusão (PETRALIA et al., 2010b), permitindo uma observação panorâmica da distribuição da perfusão em todo o volume estudado, assim como a imediata representação das diferentes perfusões verificadas no tumor, com a simples identificação de áreas angiogênicas (na teoria, áreas com maior perfusão) ou áreas de possível necrose ou hipóxia (na teoria, áreas com menor perfusão) (PETRALIA et al., 2010a; PETRALIA et al., 2010b) (Figura 4). A maioria dos softwares de perfusão permitem também a avaliação dos mapas coloridos em conjunto com as imagens de tomografia computadorizada convencionais póscontraste (PETRALIA et al., 2010b).

Os tumores malignos apresentam alta perfusão nos mapas coloridos quando comparados com os tecidos normais adjacentes, permitindo melhor delimitação e extensão, bem como as áreas mais adequadas para serem alvo de biópsia. Em um estudo de PTC nos tumores malignos de tecidos moles em seres humanos foram observadas áreas de alta perfusão em casos de resíduo tumoral, uma vez que os tumores viáveis tendem a apresentar alto realce ao meio de contraste (refletindo-se nos mapas de perfusão), sendo possível a utilização da ferramenta na diferenciação de alterações pós-operatórias (ELMAADAWY et al., 2013).

Figura 4 – A) Imagem transversal de TC convencional de um gato de quatro anos de idade apresentando formação em região ventrolateral esquerda do abdômen cranial (seta azul). B) Exame de PTC da mesma região demonstrando áreas angiogênicas do tumor de alta perfusão (cabeça de setas) e área de baixa perfusão em azul (seta branca), compatível com necrose



Fonte: Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia, FMVZ/USP, 2018

A análise qualitativa auxiliatambém[,] no controle pós-terapia, com a avaliação subjetiva dos mapas antes e após o tratamento (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009), evidenciando de forma precoce os efeitos da terapêutica na microcirculação tumoral, antes de alterar seu tamanho ou o padrão de realce no exame de tomografia convencional (ELMAADAWY et al., 2013).

Análise quantitativa

Envolve a interpretação de valores numéricos de perfusão calculados pelo software, baseado na área do ROI inserido. O valor numérico final é a média da perfusão de cada voxel incluso dentro do ROI (PETRALIA et al., 2010).

Esse método de quantificação tem a vantagem de estimar a perfusão garantindo boa reprodutibilidade (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009), especialmente na avaliação de neoplasia (PETRALIA et al., 2010), sendo também de grande importância na avaliação da resposta tumoral a terapias, por fornecer valores numéricos que possam ser comparados antes e após o tratamento (PREZZI; KHAN; GOH, 2015).

Por outro lado, tem a desvantagem de mascarar as diferenças de perfusão intratumoral em casos de formações heterogêneas com muitas áreas necróticas (PETRALIA et al., 2010).

Para a avaliação da taxa de filtração glomerular por tomografia computadorizada, alguns trabalhos determinam valores de referência. Em cães hígidos da raça beagle, os valores de referência foram de 2,19 mL/min/kg (\pm 0,17) para o rim direito e 2,28 (\pm 0,17) mL/min/kg para o rim esquerdo (CHANG et al., 2011), enquanto em outro trabalho com oito cães machos hígidos não castrados, sem raça informada, a média para ambos os rins foi de 2.57 (\pm 0,33) mL/min/kg (O´DELL-ANDERSON et al., 2011). Em gatos, a média da taxa de filtração glomerular por tomografia computadorizada foi de 1,84 (\pm 0,43) mL/min/kg (GRANGER et al., 2012).

2.2.6 VANTAGENS E LIMITAÇÕES

A maior vantagem da PTC é a relação linear entre a concentração e a atenuação do contraste, refletindo a função microcirculatória dos tecidos de qualquer indivíduo (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009; PREDA et al., 2014). Outras vantagens são a alta resolução espacial, maior disponibilidade do método e o fato de ser um exame não invasivo e com boa reprodutibilidade (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009).

Algumas limitações relativas são o uso da radiação ionizante, a necessidade da injeção do meio de contraste e o campo limitado de cobertura de exame para aquisições contínuas mandatórias em estudo perfusional PREDA et al., 2014).

A PTC é capaz de diferenciar o tecido sadio do alterado; nos casos de neoplasias benignas e malignas ainda são necessários estudos adicionais em medicina veterinária dos diferentes tipos de tumores para encontrar os valores perfusionais padrões. Em medicina humana, alguns estudos demonstram essa diferença, como no caso de neoplasias benignas e malignas de glândula

parótida, em que as benignas apresentam valores superiores aos encontrados nas malignas (BISDAS et al., 2007). Entretanto, outro estudo observou que os nódulos pulmonares malignos apresentavam valores superiores quando comparados aos benignos (OHNO et al., 2011).

Na medicina humana, apesar de a PTC ter grandes aplicações e de ser muito estudada na oncologia (PETRALIA et al., 2010; PREZZI; KHAN; GOH, 2015; CUENOD; BALVAY, 2013; PETRALIA et al., 2010), outras modalidades já disponíveis na rotina diária têm maior sensibilidade no diagnóstico e no estadiamento do câncer, como a PET-CT e a perfusão por ressonância magnética (FASS, 2008).

2.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A PTC como método de imagem funcional permite tanto a análise qualitativa quanto a quantitativa da perfusão de tecidos ⁵¹. Na rotina veterinária brasileira, os métodos funcionais são escassos, e a PTC apresenta grande potencial para implementação na prática clínica.

Visto que ocorrem mudanças funcionais na microcirculação antes de se observarem mudanças morfológicas nas imagens de TC convencional, a técnica já foi validada na oncologia humana para a avaliação da resposta tumoral ao tratamento – podendo revelar precocemente os efeitos da radioterapia ou da quimioterapia (ELMAADAWY et al., 2013; PREZZI; KHAN; GOH, 2015)^{,53}, bem como para a melhor caracterização, delimitação das margens e determinação das porções viáveis do tumor para servir como alvo para biópsias (ELMAADAWY et al., 2013)[.] No estudo de filtração glomerular por tomografia computadorizada não é diferente, sendo possível a avaliação da função e da morfologia renal no mesmo exame ⁴³, que pode se apresentar alterado enquanto os exames laboratoriais revelam resultados normais, mesmo na presença de lesões renais ⁴⁵.

O aumento da disponibilidade de aparelhos de TC aumenta a possibilidade de aplicação na rotina clínica e no campo de pesquisas da técnica de PTC para medicina veterinária, uma vez que outras modalidades de diagnóstico por imagem que fornecem informações funcionais ou metabólicas necessitam de aparelhos ou meios de contraste mais caros, ainda não acessíveis em nosso país.

REFERÊNCIAS

ADAM, A.; DIXON, A.K.; GRAINGER, R.G.; ALLISON, D.J. Cerebrovascular disease and non-traumatic haemorrhage. In: **Grainger & Allison's diagnostic radiology essentials: expert consult**. **1. edition**. London: Churchill Livingstone, 2013. p. 740-754.

ASH, L.; TEKNOS, T.N.; GANDHI, D.; PATEL, S.; MUKHERJI, S. K. Head and neck squamous cell carcinoma: CT perfusion can help noninvasively predict intratumoral microvessel density. **Radiology**, v. 251, n. 2, p. 422-428, 2009.

BISDAS, S.; BAGHI, M.; WAGENBLAST, J.; KNECHT, R.; THNG, C.H.; KOH, T. S.; VOGL, T.J. Differentiation of benign and malignant parotid tumors using deconvolution-based perfusion CT imaging: feasibility of the method and initial results. **European Journal of Radiology**, v. 64, n. 2, p. 258-265, 2007.

CHANG, J.; KIM, S.; JUNG, J.; LEE., H.; CHOI,H.; CHANG, D.; LEE, Y.; YOON, J.; CHOI, M. Assessment of glomerular filtration rate with dynamic computed tomography in normal Beagle dogs. **Journal of Veterinary Science**, v. 12, n. 4, p. 393-399, 2011.

CHEN, T.; GUO, D.; FANG, Z.; ZHONG, W.; ZHAO, J.; JIANG, Y. Preliminary study of whole-brain CT perfusion imaging in patients with intracranial tumours adjacent to large blood vessels. **Clinical Radiology**, v. 69, n. 1, p. 25-32, 2014.

CUENOD, C.A.; BALVAY, D. Perfusion and vascular permeability: basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. **Diagnostic and Interventional Imaging**, v. 94, n. 12, p. 1187-1204, 2013.

DANI, K.A.; THOMAS, R.G.R.; CHAPPELL, F.M.; SHULER, K.; MACLEOD, M.J.; MUIR, K.W.; WARDLAW, J.M.; TRANSLATIONAL MEDICINE RESEARCH COLLABORATION MULTICENTRE ACUTE STROKE IMAGING STUDY. Computed tomography and magnetic resonance perfusion imaging in ischemic stroke: definitions and thresholds. **Annals of Neurology**, v. 70, n. 3, p. 384-401, 2011.

DELRUE, L.; BLANCKAERT, P.; MERTENS, D.; VAN MEERBEECK, S.; CEELEN, W.; DUYCK, P. Tissue perfusion in pathologies of the pancreas: assessment using 128-slice computed tomography. **Abdominal Imaging**, v. 37, n. 4, p. 595-601, 2012.

DJURIC-STEFANOVIC, A.; SARANOVIC, D.; SOBIC-SARANOVIC, D.; MASULOVIC, D.; ARTIKO, V. Standardized perfusion value of the esophageal carcinoma and its correlation with quantitative CT perfusion parameter values. **European Journal of Radiology**, v. 84, n. 3, p. 350-359, 2015.

DONAHUE, J.; WINTERMARK, M. Perfusion CT and acute stroke imaging: foundations, applications, and literature review. **Journal of Neuroradiology**, v. 42, n. 1, p. 21-29, 2015.

D'ONOFRIO, M.; GALLOTTI, A.; MANTOVANI, W.; CROSARA, S.; MANFRIN, E.; FALCONI, M.; VENTRIGLIA, A.; ZAMBONI, G. A.; MANFREDI, R.; POZZI MUCELLI, R. Perfusion CT can predict tumoral grading of pancreatic adenocarcinoma. **European Journal of Radiology**, v. 82, n. 2, p. 227-233, 2013.

EL-DIASTY, M.T.; GABALLA, G.; GAD, H.M.; BORG, M.A.; ABOU-ELGHAR, M. E.; SHEIR, K.Z.; EL-DIASTY, T.A. Evaluation of CT perfusion parameters for assessment of split renal function in healthy donors. **The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine**, v. 47, n. 4, p. 1681-1688, 2016.

ELMAADAWY, M.M.; ELSOROUGY, L.G.; RAZEK, A.A.A.; SOLIMAN, M.; SOLIMAN, N.Y. Perfusion CT: a biomarker for soft tissue tumors of extremities. **The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine**, v. 44, n. 4, p. 805-815, 2013.

FASS, L. Imaging and cancer: a review. **Molecular Oncology**, v. 2, n. 2, p. 115-152, 2008.

FRAIOLI, F.; ANZIDEI, M.; ZACCAGNA, F.; MENNINI, M.L.; SERRA, G.; GORI, B.; LONGO, F.; CATALANO, C.; PASSARIELLO, R. Whole-tumor perfusion CT in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with conventional and antiangiogenetic chemotherapy: initial experience. **Radiology**, v. 259, n. 2, p. 574-582, 2011.

GAY, F.; PIERUCCI, F.; ZIMMERMAN, V.; LECOCQ-TEIXEIRA, S.; TEIXEIRA, P.; BAUMANN, C.; BLUM, A. Contrast-enhanced ultrasonography of peripheral soft-tissue tumors: feasibility study and preliminary results. **Diagnostic and Interventional Imaging**, v. 93, n. 1, p. 37-46, 2012.

GELFAND, J.M.; WINTERMARK, M.; JOSEPHSON, S. A. Cerebral perfusion-CT patterns following seizure. **European Journal of Neurology**, v. 17, n. 4, p. 594-601, 2010.

GIBALDI, A.; BARONE, D.; GAVELLI, G.; MALAVASI, S.; BEVILACQUA, A. Effects of guided random sampling of TCCs on blood flow values in CT perfusion studies of lung tumors. **Academic Radiology**, v. 22, n. 1, p. 58-69, 2015.

GOH, V.; HALLIGAN, S.; TAYLOR, S. A.; BURLING, D.; BASSETT, P.; BARTRAM, C.I. Differentiation between diverticulitis and colorectal cancer: quantitative CT perfusion measurements versus morphologic criteria - initial experience. **Radiology**, v. 242, n. 2, p. 456-462, 2007.

GOH, V.; PADHANI, A.R.; RASHEED, S. Functional imaging of colorectal cancer angiogenesis. **The Lancet Oncology**, v. 8, n. 3, p. 245-255, 2007.

GRANGER, L.A.; ARMBRUST, L.J.; RANKIN, D.C.; GHERING, R.; BELLO, N.M.; ALEXANDER, K. Estimation of glomerular filtration rate in healthy cats using single-slice dynamic CT and Patlak plot analysis. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 53, n. 2, p. 181-188, 2012.

HOEFFNER, E.G.; CASE, I.; JAIN, R.; GUJAR, S.K.; SHAH, G.V.; DEVEIKIS, J.P.; CARLOS, R.C.; THOMPSON, B.G.; HARRIGAN, M.R.; MUKHERJI, S.K. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. **Radiology**, v. 231, n. 3, p. 632-644, 2004.

IPPOLITO, D.; FIOR, D.; FRANZESI, C.T.; CAPRARO, C.; CASIRAGHI, A.; LENI, D.; VACIRCA, F.; CORSO, R.; SIRONI, S. Tumour-related neoangiogenesis: functional dynamic perfusion computed tomography for diagnosis and treatment efficacy assessment in hepatocellular carcinoma. **Digestive and Liver Disease**, v. 46, n. 10, p. 916-922, 2014.

JANSSEN, M.H.M.; AERTS, H.J.W.L.; KIERKELS, R.G.J.; BACKES, W.H.; ÖLLERS, M. C.; BUIJSEN, J.; LAMBIN, P.; LAMMERING, G. Tumor perfusion increases during hypofractionated short-course radiotherapy in rectal cancer: sequential perfusion-CT findings. **Radiotherapy and Oncology**, v. 94, n. 2, p. 156-160, 2010.
KAMBADAKONE, A.R.; SAHANI, D.V. Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. **Radiologic Clinics of North America**, v. 47, n. 1, p. 161-178, 2009.

KANDA, T.; YOSHIKAWA, T.; OHNO, Y.; KANATA, N.; KOYAMA, H.; TAKENAKA, D.; SUGIMURA, K. CT hepatic perfusion measurement: comparison of three analytic methods. **European Journal of Radiology**, v. 81, n. 9, p. 2075-2079, 2012.

KIM, S. H.; KAMAYA, A.; WILLMANN, J.K. CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology. **Radiology**, v. 272, n. 2, p. 322-344, 2014.

KISHIMOTO, M.; TSUJI, Y.; KATABAMI, N.; SHIMIZU, J.; LEE, K.J.; IWASAKI, T.; MIYAKE, Y.; YAZUMI, S.; CHIBA, T.; YAMADA, K. Measurement of canine pancreatic perfusion using dynamic computed tomography: Influence of inputoutput vessels on deconvolution and maximum slope methods. **European Journal of Radiology**, v. 77, n. 1, p. 175-181, 2011.

LUCZYNSKA, E.; GASINSKA, A.; BLECHARZ, P.; STELMACH, A.; JERECZEK-FOSSA, B.A.; REINFUSS, M. Values of perfusion CT parameters, microvessel density and VEGF expression in differentiation of benign and malignant prostate tumours. **Polish Journal of Pathology**, v. 65, n. 3, p. 229-236, 2014.

MACLEOD, A.G.; DICKINSON, P.J.; LECOUTEUR, R.A.; HIGGINS, R.J.; POLLARD, R.E. Quantitative assessment of blood volume and permeability in cerebral mass lesions using dynamic contrast-enhanced computed tomography in the dog. **Academic Radiology**, v. 16, n. 10, p. 1187-1195, 2009.

MILES, K.A.; CHARNSANGAVEJ, C.; LEE, F.T.; FISHMAN, E.K.; HORTON, K. ; LEE, T.Y. Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology. **Academic Radiology**, v. 7, n.10, p. 840-850, 2000.

MILES, K.A. Functional CT imaging in oncology. **European Radiology**, v. 13, n. 5, p. 134-138, 2003.

MILES, K.A. Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review. **European Journal of Radiology**, v. 30, n. 3, p. 198-205, 1999.

MIRSADRAEE, S.; VAN-BEEK, E.J.R. Functional imaging: computed tomography and MRI. **Clinics in Chest Medicine**, v. 36, n. 2, p. 349-363, 2015.

NITZL, D.; OHLERTH, S.; MUELLER-SCHWANDT, F.; ANGST, A.; ROOS, M.; KASER-HOTZ, B. Dynamic Computed Tomography to Measure Tissue Perfusion in Spontaneous Canine Tumors. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 50, n. 4, p. 347-352, 2009.

NG, C.S.; ZHANG, Z.; LEE, S.I.; MARQUES, H.S.; BURGERS, K.; SU, F.; BAUZA, J.; MANNEL, R.S.; WALKER, J.L.; HUH, W.K.; RUBIN, S.C.; DISILVESTRO, P.; MARTIN, L.P.; CHAN, J.K.; BOOKMAN, M.A.; COLEMAN, R.L.; LEE, T.Y. CT perfusion as an early biomarker of treatment efficacy in advanced ovarian cancer: an ACRIN and GOG study. **Clinical Cancer Research**, v. 23, n. 14, p. 3684-3691, 2017.

O'DELL-ANDERSON, K.J.; TWARDOCK, R.; GRIMM, J.B.; GRIMM, K.A.; CONSTABLE, P.D. Determination of glomerular filtration rate in dogs using contrast-enhanced computed tomography. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 47, n. 2, p. 127-135, 2006.

OHNO, Y.; KOYAMA, H,; MATSUMOTO, K.; ONISHI, Y.; TAKENAKA, D.; FUJISAWA, Y.; YOSHIKAWA, T.; KONISHI, M.; MANIWA, Y.; NISHIMURA, Y.; ITO, T.; SUGIMURA, K. Differentiation of malignant and benign pulmonary nodules with quantitative first-pass 320-detector row perfusion CT versus FDG PET/CT. **Radiology**, v. 258, n. 2, p. 599-609, 2011.

PETRALIA, G.; BONELLO, L.; VIOTTI, S.; PREDA, L.; D'ANDREA, G.; BELLOMI, M. CT perfusion in oncology: how to do it. **Cancer Imaging**, v. 10, n. 1, p. 8-19, 2010a.

PETRALIA, G.; PREDA, L.; D'ANDREA, G.; VIOTTI, S.; BONELLO, L.; DE FILIPPI, R.; BELLOMI, M. CT perfusion in solid-body tumours. Part I: technical issues. La Radiologia Medica, v. 115, n. 6, p. 843-857, 2010b.

PREDA, L.; CALLONI, S.F.; MOSCATELLI, M.E.M.; COSSU ROCCA, M.; BELLOMI, M. Role of CT perfusion in monitoring and prediction of response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. **BioMed Research** International, v. 2014, n. 2014, p. 1-8, 2014.

PREZZI, D.; KHAN, A.; GOH, V. Perfusion CT imaging of treatment response in oncology. **European Journal of Radiology**, v. 84, n. 12, p. 2380-2385, 2015.

QIN, H. Y.; SUN, H.R.; LI, Y.J.; SHEN, B.Z. Application of CT perfusion imaging to the histological differentiation of adrenal gland tumors. **European Journal of Radiology**, v. 81,÷ n. 3, p. 502-507, 2012.

RADEMACHER, N.; SCHUR, D.; GASCHEN, F.; KEARNEY, M.; GASCHEN, L. Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas in healthy dogs and in dogs with acute pancreatitis. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 57, n. 1, p. 58-64, 2016.

RANA, L.; SHARMA, S.; SOOD, S.; SINGH, B.; GUPTA, M.K.; MINHAS, R.S.; JHOBTA, A.; BHATIA, V.; VENKAT, B. Volumetric CT perfusion assessment of treatment response in head and neck squamous cell carcinoma: comparison of CT perfusion parameters before and after chemoradiation therapy. **European** Journal of Radiology Open, v. 2, p. 46-54, 2015.

RUMBOLDT, Z.; AL-OKAILI, R.; DEVEIKIS, J.P. Perfusion CT for head and neck tumors: pilot study. **American Journal of Neuroradiology**, v. 26, n. 5, p. 1178-1185, 2005.

SAHANI, D.V. Perfusion CT: an overview of technique and clinical applications. In: INTERNATIONAL SOCIETY OF MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE, 18., 2010, Stockholm, Suécia. **Proceedings...** Stockholm: Stockholmsmässan AB, 2010. 12 p.

SHAW, A.S.; PROKOP, M. Computed tomography: principles of imaging techniques and general issues. In: ADAM, A.; DIXON, A. K.; GILLARD, J. H.; SCHAEFER-PROKOP, C.M. **Grainger & Allison's diagnostic radiology: a textbook of medical imaging**. 6. ed. London: Churchill Livingstone Elsevier, 2015. p. 76-89.

SOUSA, J.P.L.B.A. ; BEKHOR, D.; SAITO FILHO, C.F. ; BRETAS, E.A.S.; D'IPPOLITO, G. Perfusão por tomografia computadorizada do abdome: aplicações clínicas, princípios e técnica do exame. **Radiologia Brasileira**, v. 45, n. 1, p. 39-45, 2012. YAO, J.; YANG, Z.G.; CHEN, H.J.; CHEN, T.W.; HUANG, J. Gastric adenocarcinoma: can perfusion CT help to noninvasively evaluate tumor angiogenesis? **Abdominal Imaging**, v. 36, n. 1, p.15-21, 2011.

YEUNG, T.P.C. ; BAUMAN, G.; YARTSEV, S.; FAINARDI, E.; MACDONALD, D.; LEE, T. Y. Dynamic perfusion CT in brain tumors. **European Journal of Radiology**, v. 84, n. 12, p. 2386-2392, 2015.

YOSHIHISA, T.; NAOKI, T.; HIROYOSHI, I.; KOJI, K.; SHO, K.; MIHO, S.; YUICHI, I.; SHUJIRO, Y.; MASANORI, A.; YOSHIHIRO, N.; HIROSHI, Y.; OSAMU, K.; TSUKASA, Y.; TETSURO, I.; SHINJI, K.; NAOKI, E.; AKIHIRO, O.; CHIHARU, K.; NOBUYUKI, K.; MASAHIRO, S.; YUZO, K.; ICHIRO, M.; TAKAFUMI, K.; YOSHIKAZU, K.; TSUTOMU, C. Early diagnosis of pancreatic necrosis based on perfusion CT to predict the severity of acute pancreatitis. **Journal of Gastroenterology**, v. 52, p. 1-10, 2017.

ZOLLER, G.; LANGLOIS, I.; ALEXANDER, K. Glomerular filtration rate determination by computed tomography in two pet rabbits with renal disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 250, n. 6, p. 681-687, 2017.

ZWINGENBERGER, A.L.; POLLARD, R.E.; TAYLOR, S.L.; CHEN, R.X.; NUNLEY, J.; KENT, M.S. Perfusion and volume response of canine brain tumors to stereotactic radiosurgery and radiotherapy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 3, p. 827-835, 2016.

ZWINGENBERGER, A.L.; SHOFER, F.S. Dynamic computed tomographic quantitation of hepatic perfusion in dogs with and without portal vascular anomalies. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 9, p. 970-974, 2007.

Capítulo 3

Perfusão por tomografia computadorizada dos sarcomas de aplicação em felinos

3 PERFUSÃO POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DOS SARCOMAS DE APLICAÇÃO EM FELINOS

RESUMO

Sarcoma de aplicação felino (SAF) é um desafio na oncologia veterinária, apresentando comportamento agressivo e alta taxa de recidiva. Informações adicionais são necessárias para o entendimento de sua biologia e assim definir o melhor tratamento a ser instituído. O diagnóstico por imagem funcional vem crescendo nos últimos anos na medicina, oferecendo acesso à informações fisiológicas dos tumores. O objetivo deste estudo é acessar as características de perfusão por tomografia computadorizada (PTC) dos SAF. Para tanto, dezesseis animais com diagnóstico positivo para SAF participaram do estudo. O estudo de PTC foi realizado na porção mais sólida dos tumores contemplando 24mm de extensão. As variáveis fornecidas pelo exame de PTC em neste trabalho foram: Perfusão (P), Pico de Intensidade do Contraste (PIC), Tempo para o Pico de Contraste (TPP) e Volume Sanguíneo (VS), analisadas tanto de forma qualitativa (subjetivamente) por meio de mapas coloridos de perfusão, quanto de forma quantitativa por valores numéricos. Foi avaliada também uma musculatura normal para estudo comparativo com os parâmetros de perfusão do SAF. Mapas paramétricos permitiram a identificação de áreas de alta perfusão intratumoral. Os índices de perfusão do SAF foram até 78 vezes maiores que a musculatura normal. Na análise quantitativa houve variação dos valores de perfusão entre os animais, não sendo possível caracterizar um valor comum de perfusão no SAF. Em conclusão o estudo de PTC do SAF é viável, podendo ser usado na avaliação individual dos animais acometidos.

Palavra-chave: Neoplasia em felinos. Diagnóstico por imagem veterinário. Imagem funcional.

3.1 INTRODUÇÃO

Sarcoma vacinal atualmente denominado SAF é uma neoplasia maligna de origem mesenquimal, inicialmente descrita por Hendrick & Dunagan em 1991, após o aumento da incidência dos tumores em gatos nos Estados Unidos. Tal informação foi relacionada também com o aumento da vacinação contra a raiva em gatos e contra o vírus da leucemia felina (HENDRICK; GOLDSCHMIDT, 1991; KASS et al., 1993), visto que em aproximadamente 1-4 de cada 10,000 gatos vacinados desenvolviam a doença (GOBAR; KASS, 2002; COYNE; REEVES; ROSEN, 1997).

O nome da afecção foi revisado quando estudos reportaram a ocorrência da neoplasia após a injeção de várias medicações, incluindo antibióticos e corticoesteroides de longa ação, insulina (KASS et al., 2003), lufenuron (ESPLIND et al., 1999), meloxicam (MUNDAY et al., 2011), cisplatina (MARTANO et al., 2012), e mesmo após a aplicação de microchip (DALY et al., 2008) e em local de sutura não absorvível em tecidos profundos (BURACCO et al., 2002).

A exata etiopatogenia do SAF ainda não é conhecida, apesar de que a hipótese mais aceitável é de que gatos geneticamente susceptíveis apresentam reações inflamatórias após a vacinação ou outras injeções, induzindo consequente transformação maligna das células do tecido conectivo, em sarcoma (HARTMANN et al., 2015; DODDY et al., 1996).

O SAF ocorre geralmente em tecido subcutâneo, podendo aparecer também em tecido muscular (HENDRICK; BROOKS, 1994). Possui uma natureza agressiva, com rápido crescimento, infiltrando-se profundamente para os tecidos adjacentes (MARTANO; MORELLO; BURACCO, 2012) e apresentando pequenas lesões peritumorais, não observadas durante a cirurgia, que podem estar relacionadas com extensões tumorais da formação primária (PHELPS et al., 2011; TRAVETTI et al., 2013). As metástases tem baixa incidência de 12-24% (CRONIN et al., 1998; HERSHEY et al., 2000) e os principais sítios são pulmão, tecido subcutâneo, fígado e linfonodos (HARTMANN et al., 2015).

O tratamento indicado é a excisão cirúrgica radical em bloco, sugerindo margens cirúrgicas laterais de 5cm e dois planos faciais profundos (PHELPS et al., 2011). Terapias adicionais como radiação, quimioterapia e imunoterapia tem sido utilizadas. A radioterapia é indicada após a cirurgia pois reduz o risco de recidiva local e aumenta o tempo livre da doença (CRONIN et al., 1998; COHEN et al., 2001; MAYER; TREUIL; SUSAN, 2009), especialmente os SAF não recidivantes (ROSSI et al., 2018). Quimioterápicos com efeito citostático utilizados para o tratamento dos SAF são: doxorrubicina, ifosfamida, carboplatina, ciclofosfamida, mitoxantrone e vincristina. A doxorrubicina é considerada a droga de escolha em associação com a cirurgia e a radioterapia, porém há evidências insuficientes de sua eficácica (ZABIELSKA- KOCZYWAS; WOJTALEWICZ; LECHOWSKI, 2017). A imunoterapia com o fármaco ALVAC IL-2 é uma possibilidade de tratamento complementar em animais comprovadamente livres de metástases em associação com a cirurgia e radioterapia, podendo reduzir a taxa de recidiva e tempo livre de recidiva (JAS et al., 2015), entretanto tal vacina não é de uso profilático ou para estimular a imunidade ativa específica (ZABIELSKA-KOCZYWAS; WOJTALEWICZ; LECHOWSKI, 2017).

A taxa de recidiva após o excisão cirúrgica varia de 19-22% com margens microscópicas livres de neoplasia e de 58-69% com margens microscópicas comprometidas por neoplasia, ao exame histopatológico (GIUDICE et al., 2010; PHELPS et al., 2011).

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) tem papel importante no planejamento pré-operatório permitindo a detecção das lesões peritumorais nos casos de SAF (TRAVETTI et al., 2013; ZARDO et al., 2016) e melhor delimitação tumoral, uma vez que as mensurações tumorais através da TC geralmente são maiores que as mensurações obtidas ao exame clínico (MCENTEE; PAGE, 2001), aumentando essa diferença quanto maior for o tumor (FERRARI et al., 2015).

O cuidado individualizado de pacientes com cancêr baseado na biologia da neoplasia é uma opção na medicina humana (ELMAADAWY et al., 2013). O diagnóstico por imagem funcional deixa de realizar apenas uma avaliação morfológica, passando também a avaliar aspectos funcional e metabólico de diversos orgãos, tecidos e lesões. As modalidades de imagem que permitem esse tipo de estudo são : espectroscopia por RM, PET-CT (*Positron emission tomography*) e a perfusao por TC e RM (SOUSA et al., 2012).

A PTC é um método de imagem funcional que permite quantificar a microvascularização anormal dentro dos tumores (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009). As aplicações clínicas na oncologia são: caracterização da lesão, estadiamento, prognóstico do paciente, resposta pós-terapia, acesso a resposta à diferentes terapias, avaliação de recidivas e resistência a drogas, avaliação da farmacodinâmica no desenvolvimento de novas drogas (PREZZI; KHAN; GOH, 2015; KAMBADAKONE; SAHANI, 2009; ELMAADAWY et al., 2013; SOUSA et al., 2012; GARCÍA-FIGUEIRAS et al., 2013; KAMBADAKONE et al., 2015) e determinação das porções viáveis do tumor para servirem como alvos de biópsias (ELMAADAWY et al., 2013).

O objetivo do trabalho é determinar as características de perfusão do SAF por meio da PTC a fim de fornecer novas informações para o entendimento da etiopatogenia desta neoplasia e avaliar sua exequibilidade.

Nossa hipótese é que a PTC pode ser eficaz na melhor delimitação do SAF e que os valores de perfusão para esta neoplasia apresentem características comuns.

3.2 MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da instituição protocolo 4966200215. Foi realizado no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017. O estudo foi prospectivo com critérios de inclusão de gatos atendidos em Hospital Veterinário que apresentassem diagnóstico confirmado de SAF e que fossem então submetidos a exame de TC e PTC. Os exames foram realizadas como parte do estadiamento e planejamento cirúrgico,

modificando o protocolo convencional de TC a partir da inclusão do exame de PTC.

Protocolo de TC e PTC

Todos os gatos foram escaneados em decúbito esternal utilizando tomógrafo de 16 canais (Philips Mx 8000 IDT). Os animais estavam sob anestesia geral, seguindo protocolo estabelecido pelo Serviço de Anestesiologia, constituído de acepromazina (0,05 mg/kg) e meperidina (4 mg/kg) como medicação pré anestésica, propofol (5-7 mg/kg) para indução e isoflurano para manutenção anestésica. Primeiramente a TC sem contraste foi realizada (kVp 120, mAs 240 e 2 mm de espessura) e utilizada para determinar a região adequada para a realização do estudo perfusional que correspondeu a maior porção sólida da massa.

O estudo dinâmico cobre cerca de 2,4cm obtendo secções paralelas (8 fatias) de 3 mm de espessura, com ciclos de aquisição de imagem a cada 2 segundos, durante 60 segundos. O protocolo de PTC utilizado está sumarizado na Tabela 1. Uma aquisição pós contraste tardia foi obtida logo após o exame de perfusão, repetindo o protocolo do exame sem contraste para avaliação morfológica dos tumores.

Dois protocolos distintos foram utilizados para a aquisição dinâmica do estudo de PTC, ambos utilizando um rápido bolus do meio de contraste iodado (300 mg de iohexol/mL, 1,5mL/kg), através de uma veia periférica, aplicado sempre pelo primeiro autor. No primeiro protocolo inciou-se o escaneamento após a injeção do meio de contraste (P1) com duração de no máximo 7 segundos; no segundo protocolo iniciou-se primeiramente o escaneamento e após 2-3 segundos aplica-se a injeção do meio de contraste intravenoso (P2).

kVp		90			
mAs		140			
Rotação do Gantry		1.5 seg			
Velocidade o	da mesa	Sem incremento			
Tipo de esca	aneamento	Aquisição volumétrica			
Região esca	neada	24mm			
Espessura d	le corte	3mm			
Matrix		512 X 512			
Frequência o	de imagem	8 imagens a cada 2 seg			
Tempo total de escaneamento		60 seg			
Contraste:	Rota	Veia periférica (IV)			
	Dose	1.5 mL/kg			
	Concentração	300 mg/mL			
	Fluxo	Bolus manual rápido			

Tabela 1. Protocolo de Escaneamento para PTC

Fonte: SANTOS, I.A., 2018)

Pós processamento e Interpretação da PTC

Com o *software* específico de perfusão por tomografia do fabricante Philips (Perfusion CT), a artéria de entrada foi identificada e uma região de interesse (ROI) com formato circular foi manualmente inserida dentro dos seus limites a fim de proporcionar a curva de atenuação arterial baseada no tempo, fundamental para calcular os parâmetros de perfusão. O modelo matemático empregado pelo *software* é o de análise compartimental. As imagens foram revisadas afim de garantir uma curva arterial com rápido crescimento até um alto pico seguida de uma rápida redução da atenuação e subsequente estabilização em um platô. As variáveis de perfusão estudadas foram: Perfusão (P); Pico de intensidade de contraste (PIC); Tempo para o pico de contraste (TPC) e Volume Sanguíneo (VS). Para cada pixel das imagens adquiridas foi atribuído um valor numérico de acordo com a variável de perfusão, gerando automaticamente mapas paramétricos com índices de perfusão representados em cores, variando entre baixa perfusão (azul e verde) e alta perfusão (amarelo e vermelho). A escala de cores para cada mapa paramétrico foram manualmente ajustadas para maximizar as diferentes áreas de perfusão dos SAF. Os mapas paramétricos foram utilizados como parte de análise qualitativa, as principais características do SAF foram anotadas e comparadas.

Também foi realizada análise quantitativa proporcianada pelo software de PTC obtendo valores numéricos das variáveis de perfusão do SAF, para isso três ROIs foram inseridos manualmente nos tecidos tumorais de alta perfusão, baseado nos mapas paramétricos, evitando-se estruturas vasculares calibrosas, áreas de calcificação e áreas necrose. Os valores de perfusão foram comparados entre os animais. Um ROI foi inserido na musculatura paravertebral normal próxima ao tumor para comparação com os valores de perfusão do SAF. A figura 1 ilustra o método de PTC em um dos animais do estudo.

3.3 RESULTADOS

Dezenove pacientes com SAF foram avaliados, mas 3 foram excluídos devido a doença renal crônica impedindo a injeção do meio de contraste intravenoso e portanto a aquisição necessária para o estudo perfusional. Assim, 16 animais que obedeceram aos critérios de inclusão foram agrupados. Treze fêmeas e 3 machos, todos castrados, 13 sem raça definida e 3 siâmeses e com idade variando de 3 a 15 anos (média de 9,4 anos). Cinco animais apresentavam SAF recidivantes e 11 não recidivantes. A localização dos SAF foi três em região lateral do abdômen, onze em região paravertebral e duas em região lateral do tórax.

Os principais achados da avaliação morfológica foram: volume tumoral variando entre 1,39 e 147,45 cm³; margens definidas (10/16) e pouco definidas (6/16); contornos irregulares (14/16); áreas de mineralização intratumoral (2/16); aspecto heterogêneo ao exame contrastado (14/16); intenso realce periférico (11/16); projeções lineares a partir da formação primária (7/16); linfonodomegalia regional (7/16).

Figura 1. Apresentação da análise de PTC de um felino de 04 anos, fêmea, apresentando SAF não recidivante em região lombosacra esquerda. (A) Imagem de TC convencional pós contraste, utilizada para determinar a artéria de entrada, podendo ser utilizada também para estudo comparativo com os mapas paramétricos ou para escolher a região para inserção dos ROIs. (B) mapa paramétrico de VS aplicado para a análise qualitativa e para inserção dos ROIs. (C) Curva de atenuação do contraste em relação ao tempo, com traçado representando as área dos ROIs inseridos. (D) Valores de perfusão em relação as regiões escolhidas, utilizado para a avaliação quantitativa da PTC. T1, T2 e T3 representam o SAF, enquanto T4 representa a musculatura paravertebral normal



Fonte: Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia, FMVZ/USP, 2018

As artérias de entrada escolhidas foram a aorta abdominal ou a ilíaca. Nove animais fizeram parte do Protocolo 1 e sete animais do Protocolo 2 de injeção do meio de contraste.

Análise qualitativa

Os mapas de P, PIC e VS demonstraram alta perfusão nos SAF, evidentemente maiores quando comparados com a musculatura paravertebral normal. O mapa de TPP não permitiu visualizar diferenças entre a perfusão do SAF com outros tecidos, apresentando cores semelhantes com o tecido subcutâneo e muscular adjacentes.

Na maioria dos SAF o padrão de perfusão dos mapas coloridos foi de formações com alta perfusão periférica e grande área central de baixa perfusão (11/16), estes possuíam volume tumoral entre 18.59cm³ e 147.45cm³ (Figura 1). Nos demais animais a região periférica apresentava grande área de alta perfusão com ou sem pequena área de baixa perfusão em sua região central, apresentando volume tumoral entre 1.39cm³ e 9.20cm³ (Figura 2 e 3).

apresentando fina área periférica de alta perfusão e grande área central de baixa perfusão R 000 Cl 40 1 357 _Fiw RIW 69

Figura 1. Felino, sem raça definida, fêmea, de 09 anos, apresentando SAF recidivante em região de parede abdominal direita. (A) imagem em TC convencional. (B) Mapa paramétrico de PIC,

Fonte: Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia, FMVZ/USP, 2018

Nos casos aonde extensões lineares a partir da formação primária foram contempladas ao exame de PTC (2/16), os mapas de paramétricos demonstraram perfusão maior desta lesão quando comparados a região periférica do parênguima tumoral (Figura 4).

Não foram observados diferenças no aspectos dos mapas de perfusão entre SAF recidivantes e não recidivantes.

Figura 2. Felino, sem raça definida, fêmea, de 10 anos, apresentando SAF não recidivante em região paravertebral lombar direita. (A) imagem em TC convencional. (B) Mapa paramétrico de P apresentando grande parte da formação com alta perfusão e pequena área central de baixa perfusão



Fonte: Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia, FMVZ/USP, 2018

Figura 3. Felino, siamês, fêmea de 3 anos, apresentando SAF não recidivante em região subcutânea de parede abdominal direita. (A) imagem em TC convencional. (B) Mapa paramétrico de VS apresentando pequeno SAF com alta perfusão difusamente (seta)



Fonte: Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia, FMVZ/USP, 2018

Figura 4. Felino, sem raça definida, fêmea, de 11 anos, apresentando SAF recidivante em região paravertebral lombar esquerda. (A) imagem em TC convencional. (B) Mapa paramétrico de VS demonstrando extensão linear a partir da neoformação com alto padrão de perfusão (seta)



Fonte: Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia, FMVZ/USP, 2018

Análise quantitativa

A análise quantitativa foi realizada apenas nos animais do protocolo P2 devido a obtenção com este de curva arterial adequada para a estimação dos valores de perfusão. Os valores de PTC entre os animais foram distintos variando entre P: 2,8 e 78,7 mL/100g/min; PIC: 23,0 e 179,5 HU; TPP: 8 e 54,3 segundos; VS: 6,1 e 45,7 mL/100g.

Pouca variação entre as três mensurações de P, PIC e VS do SAF foram observadas em cada animal, enquanto dois animais notou-se grande variação das medidas de TPP.

A média e o desvio padrão foram obtidos de todos os ROIs intratumorais e dos tecidos musculares normais, assim como o valor mínimo e máximo entre todas as mensurações (Tabela 2).

PARÂMETROS DE PERFUSÃO	REGIÃO AVALIADA	MÉDIA	DP	MÍN	MÁX
Perfusão (ml./100g/min)	SAF	22,03	21,17	2,8	78,7
Ferrusao (IIIE/100g/IIIII)	MN	1,17	0,65	0,6	2,3
Pico de intensidade do contraste (HII)	SAF	60,6	43,5	23	179,5
rico de intensidade do contraste (110)	MN	9,47	3,66	5,4	15,4
Tempo para o pico de contraste (seg)	SAF	29,71	19,58	10,1	56,3
rempo para o pico de contraste (seg)	MN	50,19	5,13	40,5	54,3
Volumo sanguínos (100g/min)	SAF	17,29	11,42	6,1	45,7
volume sanguilleo (100g/min)	MN	2,54	1,28	1,4	5,5

Tabela 2. Média, desvio padrão, mínimo e máximo dos parâmetros de perfusão do SAF comparados com a musculatura normal

Fonte: (SANTOS, I.A., 2018)

Legenda: SAF: Sarcoma de aplicação felino; MN: Musculatura normal; DP: Desvio padrão; MÍN: Mínimo; MÁX: Máximo.

Os índices de perfusão do SAF se apresentaram de 4 a 78 vezes superiores quando comparados aos da musculatura normal nas variáveis P, PIC e VS, ao mesmo tempo que os valores de TPP demonstraram-se superiores ou iguais no músculo, em contraste ao SAF (Figura 5).





Fonte: (SANTOS, I.A., 2018)

O animal 4 (felino da Figura 2) apontou valores de P, PIC e VS de 2 a 25 vezes maiores em relação aos demais animais. Não foi observada correlação desses achados com as informações do animal.

3.4 DISCUSSÃO

Trabalhos foram feitos visando caracterizar o SAF por TC (TRAVETTI et al., 2013; ZARDO et al., 2016), RM (ROUSSET et al., 2013) e na avaliação das lesões peritumorais entre TC e RM (NEMANIC et al., 2016), porém não há relatos sobre diagnóstico por imagem funcional no SAF.

Nesta pesquisa utilizou-se o estudo de primeira fase método compartimental de pós processamento das imagens, este princípio, estima a perfusão usando o ponto máximo da curva de concentração tecidual normalizado pela curva de concentração arterial do contraste em relação ao tempo, necessitando de curto tempo de escaneamento (MILES, 2003; MILES; GRIFFIN, 2003). A avaliação por PTC dos SAF demonstrou ser esta uma técnica viável, permitindo a aquisição de mapas de perfusão com boa qualidade, e nos casos com adequada curva arterial foi possível quantificar os valores de perfusão e diferenciar tecido tumoral de musculatura sadia.

Dois protocolos foram realizados, o P1 no qual se administrou previamente o contraste ao início da aquisição das imagens o que não permitiu a análise . quantitativa pois os valores de perfusão podem ser subestimados. No P2 iniciou-se a injeção do contraste após 2-3 segundos após início da aquisição das imagens, e mesmo com o bolus manual rápido devido ao pequeno volume de contraste utilizados em pacientes felinos, o ideal ainda seria a padronização da técnica utilizando a bomba de injeção de contraste. Para *bolus* de contraste maiores e/ou lentos o *whasout* se sobrepõe ao estudo de primeira passagem, de modo que ocorre a recirculação do contraste o que faz com que sejam subestimados os valores de P e PIC (AXEL, 1980).

Os mapas paramétricos utilizados para avaliação foram os de P, PIC e VS, enquanto o de TPP não auxiliou na análise uma vez que não demonstrou perfusão distinta entre o SAF e os tecidos adjacentes. Na análise quantitativa muitas vezes os valores numéricos de perfusão na variável de TPP do SAF foram semelhantes ao da musculatura normal, explicando o aspecto indiferenciado de distribuição de cores em seu mapa colorido.

O achado mais comum nos mapas paramétricos foram SAF com alta perfusão periférica e grande área de baixa perfusão central, achados condizentes com relatos anteriores de que uma característica marcante do SAF é o intenso suprimento vascular peritumoral (MARTANO; MORELLO; BURACCO, 2011; GIUDICE et al., 2010; TRAVETTI et al., 2013). Nesses casos as massas apresentaram grande volume quando comparadas a tumores menores. As neoplasias de menor volume por sua vez demonstraram apenas áreas de alta perfusão ou notou-se pequena área de baixa perfusão entremeada a alta perfusão, fato que poderia ser explicado pelo tempo de evolução tumoral indicando que tumores pequenos podem estar livres, ou apenas com pequena área de necrose quando comparados a massas grandes. Essa hipótese não pode ser verificada nesta pesquisa pela ausência desta informação precisa junto ao prontuário clínico.

Claramente os mapas e a análise quantitativa demonstraram que áreas com índices de P, PIC e VS maiores quando comparados com a musculatura normal, possibilitando melhor delimitação do SAF. É conhecido que tecidos com alta perfusão intratumoral são consideradas como partes viáveis dos tumores, podendo ser caracterizadas como região adequada para ser alvo de punção por agulha fina ou biópsia (ELMAADAWY et al., 2013).

Projeções lineares a partir da formação primária caracterizadas por TC no SAF foram relatadas por estudos anteriores (TRAVETTI et al., 2013; ZARDO et al., 2016). A avaliação histológica deste tipo de lesão foi realizada por Nemanic e colaboradores (2016) por ser uma informação importante para o planejamento pré operatório, constatando que este tipo de alteração possa ter tanto natureza neoplásica quanto não neoplásica. Em nosso estudo foi possível avaliar a perfusão das projeções lineares em dois casos, as quais apresentaram altos valores de perfusão, superiores aos da formação primária. Foram identificadas apenas duas projeções lineares nos nove exames de perfusão realizados, provavelmente devido a pequena extensão permitida pela aquisição do exame de PTC. Estudos futuros são necessários para correlacionar os achados deste tipo de lesões na PTC com avaliação histopatológica.

No exame quantitativo três mensurações foram realizadas em cada animal em áreas com alta perfusão intratumoral, obtendo-se valores semelhantes, sem grandes variações nas variáveis de P, PIC e VS. Alguns estudos apontaram que as mensurações realizadas em exames de PTC na medicina apresentaram alta reprodutibilidade (WAAIJER et al., 2007; KANG et al., 2008; NG et al., 2010), mesmo com avaliadores que possuem diferentes graus de habilidades e expericiência (SANELLI et al., 2007). Não foi avaliado a reprodutibilidade dos dados nesta oportunidade.O desvio padrão em nossa amostra de SAF foi alto, demonstrando uma grande dispersão dos valores mensurados, impossibilitando determinar uma valor comum de perfusão para os SAF.

O SAF é um tumor com característica marcante de alta taxa de recidiva, o tratamento de eleição é a excisão cirurgia radical, terapias adjuvantes podem ser utilizadas também porém são pouco eficazes (HARTMAN et al., 2015; COHEN et al., 2009; MARTANO; BURACCO, 2011). Lesão no DNA é um achado em alguns pacientes acometidos com SAF, podendo alterar o mecanismo da resposta do DNA a injúrias, influenciando no comportamento biológico do tumor e podendo nesses animais apresentar resistência a quimioterapia (KANG; SOUTHARD; HUME, 2016). O entendimento do comportamento fisiológico do tumor é essencial para definir o melhor tratamento para o paciente oncológico, a PTC pode auxiliar avaliando o paciente individualmente, analisando a resposta das terapias adjuvantes como já realizado em diversos estudos na medicina (WILLETT et al., 2004; FARIA et al., 2007; MEIJERINK et al., 2007; NG et al., 2007; LIND et al., 2010; FRAMPAS et al., 2013; URSINO et al., 2017; RANA et al., 2015; HANSEN et al., 2014) e em um único estudo na medicina veterinária (ZWINGENBERGER et al., 2016), observando a redução dos parâmetros de

perfusão, tanto qualitativamente quanto quantitativamente, com o sucesso do tratamento.

Um dos animais do estudo exibiu valores de P, PIC e VS muito superiores quando comparados aos demais animais. É sabido que o grau da perfusão tumoral é potencialmente associado com a agressividade tumoral, podendo impactar no prognóstico dos pacientes, uma vez que o desenvolvimento de suprimento sanguíneo define a habilidade dos tumores em metastatizar e nos casos de tumores altamente vascularizados, é associado pobre prognóstico para muitos tipos de neoplasias (MILES, 2003; PETRALIA et al., 2010; KERBEL, 2008). Mais estudos devem ser feitos com intuito de avaliar o grau de perfusão com o prognóstico dos pacientes.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiramente a amostra é relativamente baixa impossibilitando caracterizar um padrão de PTC nos SAF. Um estudo com mais animais é necessário. Em segundo lugar a área de cobertura da PTC em nosso estudo é de 24mm, contemplando apenas uma pequena parte de grandes tumores. Aparelhos de TC *multislice* com maior quantidade de detectores permite uma maior área de cobertura podendo chegar até 16cm em aparelhos de 128 a 320 canais (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009).

3.5 CONCLUSÃO

Os mapas de perfusão permitiram detectar as áreas de alta perfusão intratumoral que variaram de tamanho de acordo com o volume das formações, apresentando-se maiores em formações pequenas e menores e periféricas em formações grandes. A análise quantitativa da PTC demonstrou que os valores de perfusão dos tumores são superiores quando comparados ao de um tecido muscular normal. Os valores de perfusão variaram entre os animais do estudo, apresentando alto desvio padrão, impossibilitando caracterizar índices comuns de perfusão entre os animais com SAF. A PTC foi uma técnica não invasiva que pôde ser facilmente incluída no protocolo de TC. No caso dos SAF se mostrou

de fácil execução, possibilitando a avaliação de tecidos tumorais e normais por meio de análise qualitativa (mapas de perfusão) e quantitativa (valores de perfusão).

REFERÊNCIAS

AXEL, L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. **Radiology**, v. 137, n. 3, p. 679–686, 1980.

BURACCO, P.; MARTANO, M.; MORELLO, E.; RATTO, A. Vaccine-associatedlike fibrosarcoma at the site of a deep nonabsorbable suture in a cat. **Veterinary Journal**, v. 163, n. 1, p. 105–107, 2002.

COHEN, M.; WRIGHT, J.C.; BRAWNER, W.R.; SMITH, A.N.; HENDERSON, R.; BEHREND, E.N. Use of surgery and electron beam irradiation, with or without chemotherapy, for treatment of vaccine-associated sarcomas in cats: 78 cases (1996–2000). Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 219, n. 11, p. 1582–1589, 2001.

COYNE, M.J.; REEVES, N.C.; ROSEN, D.K. Estimated prevalence of injectionsite sarcomas in cats during 1992. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 210, n. 2, p. 249–251, 1997.

CRONIN, K.; PAGE, R.L.; SPODNICK, G.; DODGE, R.; HARDIE, E.N.; PRICE, G.S.; RUSLANDER, D.; THRALL, D.E.;. Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 39, n. 1, p. 51–56, 1998.

DALY, M.K.; SABA, C.F.; CROCHIK, S.S.; HOWERTH, E.W.; KOSAREK, C.E.; CORNELL, K.K.; ROBERTS, R.E.; NORTHRUP, N.C. Fibrosarcoma adjacent to the site of microchip implantation in a cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, n. 2, p. 202-205, 2008.

DODDY, F.D.; GLICKMAN, L.T.; GLICKMAN, N.W.; JANOVITZ, E.B. Feline fibrosarcomas at vaccination sites and non-vaccination sites. **Journal of Comparative Pathology**, v. 114, n. 2, p. 165–174, 1996.

ELMAADAWY, M. M., ELSOROUGY, L. G., RAZEK, A. A. A., SOLIMAN, M., SOLIMAN, N. Y. Perfusion CT: A biomarker for soft tissue tumors of extremities. **The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine**, v. 44, n. 4, p. 805-815, 2013. ESPLIN, D.G.; BIGELOW, M.; MCGILL, L.D.; WILSON, S.R. Fibrosarcoma at the site of lufenuron injection in a cat. **Veterinary Cancer Society Newsletter**, n. 23, p. 8-9, 1999.

FARIA, S.C.; NG, C.S.; HESS, K.R.; PHONGKITKARUN, S.; SZEJNFELD, J.; DALIANI, D.; CHARNSANGAVEJ, C. CT quantification of effects of thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. **American Journal of Roentenology**, v. 189, n. 2, p. 378–385, 2007.

FERRARI, R.; DI'GIANCAMILLO, M.; STEFANELLO, D.; GIUDICE, C.; GRIECO, V.; LONGO, M.; RAVASIO, G.; BORACCHI, P. Clinical and computed tomography tumour dimension assessments for planning wide excision of injection site sarcomas in cats: how strong is the agreement? **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 15, n. 2, p. 374–382, 2017.

FRAMPAS, E.; LASSAU, N.; ZAPPA, M.; VULLIERME, M.P.; KOSCIELNY, S.; VILGRAIN, V. Advanced hepatocellular carcinoma: early evaluation of response to targeted therapy and prognostic value of Perfusion CT and dynamic contrast enhanced-ultrasound preliminary results. **European Journal of Radiology**, v. 82, n. 5, p. 205-211, 2013.

GARCÍA-FIGUEIRAS, R.; GOH, V. J.; PADHANI, A. R.; BALEATO-GONZÁLEZ, S.; GARRIDO, M.; LEÓN, L.; GÓMEZ-CAAMANÕ, A. CT Perfusion in Oncologic Imaging: A useful Tool? **American Journal of Roentenology**, v. 200, n. 1, p. 8-19, 2013.

GIUDICE, C.; STEFANELLO, D.; SALA, M.; CANTATORE, M.; RUSSO, F.; ROMUSSI, S.; et al. Feline injection-site sarcoma: recurrence, tumour grading and surgical margin status evaluated using the three-dimensional histological technique. **Veterinary Journal**, v. 186, n. 1, p. 84-88, 2010.

GOBAR, G. M.; KASS, P.H. World Wide Web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 220, n. 10, p. 1477–1482, 2002.

HANSEN, M.L.; FALLENTIN, E.; LAURIDSEN, C.; LAW, L.; FEDERSPIEL, B.; BAEKSGAARD, L.; SVENDSEN, L.B.; NIELSEN, M.B. Computed omography (CT) perfusion as an early predictive marker for treatment response to neoadjuvant chemotherapy in gastroesophageal junction cancer and gastric cancer - a prospective study. **PLoS One**, v. 9, n. 5, e97605, 2014. HARTMANN, K.; DAY, M.J.; THIRY, E.; LLORET, A.; FRYMUS, T.; ADDIE, D.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; GRUFFYDD-JONES, T.; HORZINEK, M.C.; HOSIE, M.J.; LUTZ, H.; MARSILIO, F.; PENNISI, M.G.; RADFORD, A.D.; TRUYEN, U.; MOSTL, K. Feline injection-site sarcoma: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, n. 7, p. 606-613, 2015.

HENDRICK, M.J.; BROOKS, J.J. Postvaccinal sarcomas in the cat: histology and immunohistochemistry. **Veterinary Pathology**, v. 31, n. 1, p. 126–129, 1994.

HENDRICK, M.J.; DUNAGAN, C.A. Focal necrotizing granulomatous panniculitis associated with subcutaneous injection of rabies vaccine in cats and dogs: 10 cases (1988–1989). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 198, n. 2, p. 304–305, 1991.

HENDRICK, M.J.; GOLDSCHMIDT, M.H. Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 199, n. 8, p. 968, 1991.

HERSHEY, A.E.; SORENMO, K.U.; HENDRICK, M.J.; SHOFER, F.S.; VAIL, D.M. Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986–1996). Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 216, n. 1, p. 58–61, 2000.

JAS, D.; SOYER, C.; DE FORNEL-THIBAUD, P.; OBERLI, F.; VERNES, D.; GUIGAL, P.M.; POULET, H.; DEVAUCHELLE, P. Adjuvant immunotherapy of feline injection-site sarcomas with the recombinant canarypox virus expressing feline interleukin-2 evaluated in a controlled monocentric clinical trial when used in association with surgery and brachytherapy. **Trials in Vaccinology**, v. 4, p. 1–8, 2015.

KAMBADAKONE, A.R.; SAHANI, D.V. Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. **Radiologic Clinics of North America**, v. 47, n. 1, p. 161-178, 2009.

KAMBADAKONE, A.; YOON, S.S.; KIM, T.; KARL, D.L.; DUDA, D.G.; DELANEY, T.F.; SAHANI, D.V. CT Perfusion as an imaging biomarker in monitoring response to neoadjuvant bevacizumab and radiation in soft-tissue sarcomas: comparison with tumor morphology, circulating and tumor biomarkers, and gene expression. **American Journal of Roentgenology**, v. 204, n. 1, p. 11–18, 2015. KANG, L.; ZHANG, H.; CHEN, Y.; SONG, Z.; XU, Y.; CHE, Y. Reproducibility of perfusion CT derived CBV and rCBV measurements with different slice thickness in patients with brain neoplasms. **Chinese-German Journal of Clinical Oncology**, v. 7, n. 2, p. 98–102, 2008.

KANG, S.; SOUTHARD, T.; HUME, K.R. DNA damage is a feature of feline injection-site sarcoma. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 15, n. 2, p. 518–524, 2017.

KASS, P.H.; BARNES, W.G.; SPANGLER, W.L.; CHOMEL, B.B.; CULBERTSON, M.R. Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 203, n. 3, p. 396–405, 1993.

KASS, H.K.; SPANGLER, W.L.; HENDRICK, M.J.; MCGILL, L.D.; ESPLIN, D.G.; LESTER, S.;. Multicenter casecontrol study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 223, n. 9, p. 1283–1292, 2003.

KERBEL, R. S. Tumor angiogenesis. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 19, p. 2039-2049, 2008.

LIND, J.S.; MEIJERINK, M.R.; DINGEMANS, A.M.; VANKUIJK, C.; OLLERS, M.C.; DERUYSSCHER, D.; POSTMUS, P.E.; SMIT, E.F. Dynamic contrast enhanced CT in patients treated with sorafenib and erlotinib for non-small-cell lung cancer: a new method for monitoring treatment. **European Radiology**, v. 20, n. 12, p. 2890-2898, 2010.

MARTANO, M.; MORELLO, E.; BURACCO, P. Feline injection-site sarcoma: past, present and future perspectives. **Veterinary Journal**, v. 188, n. 2, p. 136-141, 2011.

MARTANO, M.; MORELLO, E.; IUSSICH, S.; BURACCO, P. A case of feline injection-site sarcoma at the site of cisplatin injections. **Journal of Feline Medicine and Surgery,** v. 14, n. 10, p. 751-754, 2012.

MAYER, M.N.; TREUIL, P.L.; SUSAN, L.M. Radiotherapy and surgery for feline soft tissue sarcoma. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 50, n. 6, p. 669–672, 2009.

MCENTEE, M.C.; PAGE, R.L. Feline vaccine-associated sarcoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 15, n. 3, p. 176–182, 2001.

MEIJERINK. M.R.; VANCRUIJSEN, H.; HOEKMAN, K.; KATER, M.; VAN SCHAIK, C.; VAN WAES- BERGHE, J.H.; GIACCONE, G.; MANOLIU, R.A. The use of perfusion CT for the evaluation of therapy combining AZD2171 with gefitinib in cancer patients. **European Radiology,** v. 17, n. 7, p. 1700–1713, 2007.

MILES, K.A. Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? **The British Journal of Radiology**, v. 76, n. 1, p. 36–42, 2003.

MILES, K.A.; GRIFFITHS, M.R. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? **The British Journal of Radiology**, v. 76, n. 904, p. 220–231, 2003.

MUNDAY, J.S.; BANYAY, K.; ABERDEIN, D.; FRENCH, A.F. Development of an injection site sarcoma shortly after meloxicam injection in an unvaccinated cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 12, p. 988-991, 2011.

NEMANIC, S.; MILOVANCEV, M.; TERRY, J.L.; STIEGER-VANEGAS, S.M.; LOHR, C.V. Microscopic evaluation of peritumoral lesions of feline injection site sarcomas identified by magnetic resonance imaging and computed tomography. **Veterinary Surgery**, v. 45, n. 3, p. 392–401, 2016.

NG, Q.S.; GOH, V.; CARNELL, D.; MEER, K.; PADHANI, A.R.; SAUNDERS, M.I.; HOSKIN, P.J. Tumor antivascular effects of radiotherapy combined with combretastatin a4 phos- phate in human non-small-cell lung cancer. **International Journal of Radiation Oncololgy, Biology, Physics**, v. 67, n. 5, p. 13751380, 2007.

NG, C.S.; CHANDLER, A.G.; WEI, W.; ANDERSON, E.F; HERRON, D.H.; CHARNSANGAVEJ, C.; KURZROCK, R. Reproducibility of Perfusion parameters obtained from perfusion CT in lung tumors. **American Journal of Roentgenology**, v. 197, n. 1, p. 113–121, 2011. PETRALIA, G.; BONELLO, L.; VIOTTI, S.; PREDA, L.; D'ANDREA, G.; BELLOMI, M. CT perfusion in oncology: how to do it. **Cancer Imaging**, v. 10, n. 1, p. 8–19, 2010.

PHELPS, H.A.; KUNTZ, C.A.; MILNER, R.J.; POWERS, B.E.; BACON, N.J. Radical excision with five-centimeter margins for treatment of feline injectionsite sarcomas: 91 cases (1998–2002). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.239, n. 1, p. 97–106, 2011.

PREZZI, D.; KHAN, A.; GOH, V. Perfusion CT imaging of treatment response in oncology. **European Journal of Radiology**, v. 84, n. 12, p. 2380-2385, 2015.

RANA, L.; SHARMA, S.; SHIKHA, S.; SINGH, B.; GUPTA, M.K.; MINHAS, R.S.; JHOBA, A.; BHATIA, V.; VENKAT, B. Volumetric CT perfusion assessment of treatment response in head and neck squamous cell carcinoma: Comparison of CT perfusion parameters before and after chemoradiation therapy. **European** Journal of Radiology Open, v. 2, p. 46–54, 2015.

ROSSI, F.; MARCONATO, L.; SABATTINI, S.; CANCEDDA, S.; LAGANGA, P.; LEONE, V.F.; ROHRERBLEY, C. Comparison of definitive-intent finely fractionated and palliative-intent coarsely fractionated radiotherapy as adjuvant treatment of feline microscopic injection-site sarcoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p. 1–8, 2018.

ROUSSET, N.; HOLMES, M.A.; CAINE, A.; DOBSON, J.; HERRTAGE, M.E. Clinical and low-field MRI characteristics of injection site sarcoma in 19 cats. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 54, n. 6, p. 623–629, 2013.

SANELLI, P. C.; NICOLA, G.; TSIOURIS, A. J.; OUGORETS, I.; KNIGHT, C.; FROMMER, B.; VERONELLI, S.; ZIMMERMAN, R.D. Reproducibility of postprocessing of quantitative CT perfusion maps. **American Journal of Roentgenology**, v. 188, n. 1, p. 213–218, 2007.

SOUSA, J.P.L.B.A.; BEKHOR, D.; SAITO-FILHO, C.F.; BRETAS, E.A.S.; D'IPPOLITO, G. Perfusão por tomografia computadorizada do abdome: aplicações clínicas, princípios e técnica do exame. **Radiologia Brasileira**, v. 45, n. 1, p. 39–45, 2012.

TRAVETTI, O.; DIGIANCAMILLO, M.; STEFANELLO, D.; FERRARI, R.; GIUDICE, C.; GRIECO, V.; SAUNDERS, J.H. Computed tomography

characteristics of fibrosarcoma—a histological subtype of feline injection-site sarcoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 6, p. 488–493, 2013.

URSINO, S.; FAGGIONI, L.; FIORICA, F.; DELISHAJ, D.; SECCIA, V.; PASQUALETTI, F.; DESIDERI, I.; COLOSIMO, C.; MORGANTI, R.; PAIAR, F.; CARAMELLA, D. Role of perfusion CT in the evaluation of metastatic nodal tumor response after radiochemotherapy in head and neck cancer: preliminary findings. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 21, n. 21, p. 4882-4890, 2017.

WAAIJER, A.; SCHAAF, I.C.; VELTHUIS, B.K.; QUIST, M.; OSCH, M.J.P.; VONKEN, E.P.A.; LEEUWEN, M.S.; PROKOP, M. Reproducibility of quantitative CT brain perfusion measurements in patients with symptomatic unilateral carotid artery stenosis. **American Journal of Neuroradiology**, v. 28, n. 5, p. 927–932, 2000.

WILLETT, C.G.; BOUCHER, Y.; DITOMASO, E.; DUDA, D.G.; MUNN, L.L.; TONG, R.T.; CHUNG, D.C.; SAHANI, D.V.; KALVA, S.P.; KOZIN, S.V.; MINO, M.; COHEN, K.S.; SCADDEN, D.T.; HARTFORD, A.C.; FISCHMAN, A.J.; CLARK, J.W.; RYAN, D.P.; ZHU, A.X.; BLASZKOWSKY, L.S.; CHEN, H.X.; SHELLITO, P.C.; LAUWERS, G.Y.; JAIN, R.K. Direct evidence that the VEGFspecific antibody Bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. **Nature Medicine**, v.10, n. 2, p. 145–147, 2004.

ZABIELSKA-KOCZYWĄS, K.; WOJTALEWICZ, A.; LECHOWSKI, R. Current knowledge on feline injection-site sarcoma treatment. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 59, n. 47, 2017.

ZARDO, K.M.; DAMIANI, L.P.; MATERA, J.M.; FONSECA-PINTO, A. C. Recurrent and non-recurrent feline injection-site sarcoma: computed tomographic and ultrasonographic findings. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 10, p. 773–782, 2016.

ZWINGENBERGER, A.L.; POLLARD, R.E.; TAYLOR, S.L.; CHEN, R.X.; NUNLEY, J.; KENT, M.S. Perfusion and volume response of canine brain tumors to stereotactic radiosurgery and radiotherapy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 3, p. 827-835, 2016.

Capítulo 4

Perfusão por tomografia computadorizada de formações não sarcomatosas de tecidos moles em gatos

4 PERFUSÃO POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE FORMAÇÕES NÃO SARCOMATOSAS DE TECIDOS MOLES EM GATOS.

RESUMO

O objetivo do estudo é caracterizar os aspectos por tomografia computadorizada e de perfusão por tomografia computadorizada de lesões não sarcomatosas de tecidos moles em gatos. Seis pacientes participaram do estudo. Em todos os casos a análise estrutural foi feita, enquanto em cinco desses animais a análise de perfusão por tomografia foi realizada. O estudo de Perfusão por tomografia computadorizada (PTC) contemplou uma área 24mm de extensão dos tumores. As variáveis fornecidas pelo exame de PTC neste trabalho foram: Perfusão (P), Pico de Intensidade do Contraste (PIC), Tempo para o Pico de Contraste (TPP) e Volume Sanguíneo (VS), analisadas tanto de forma qualitativa por meio de mapas coloridos de perfusão, quanto de forma quantitativa por valores numéricos. Foi avaliada também uma musculatura normal para estudo comparativo com os parâmetros de perfusão do SAF. O animal com lipoma foi o único a apresentar densidade de gordura. O gato com granuloma inflamatório foi a menor formação do estudo, apresentando realce difuso e homogêneo ao meio de contraste. Os animais com cisto folicular infundibular e adenoma ductular apócrino apresentaram realce periférico após a injeção do meio de contraste intravenoso. O felino com tricoblastoma foi o único a apresentar mineralização intratumoral. Realce heterogêneo ao meio de contraste foi observado nos casos de cisto folicular infundibular, tricoblastoma e carcinoma de glândula apócrina. Os índices de PTC da formação maligna foram consideravelmente distintos das lesões benignas. A tomografia computadorizada e a PTC forneceram características morfológicas e funcionais detalhadas das formações avaliadas.

Palavras-chave: Tumor. Angiogenese. Felinos. Diagnóstico por Imagem.

4.1 INTRODUÇÃO

Uma média de 27-29% dos felinos com neoplasias apresentam neoplasias com origem em pele (GRAF, 2015; MILLER, 1991). Tumores de células basais são considerados os mais comuns das neoplasias de pele, seguida de fibrosarcoma, carcinoma de células escamosas e mastocitoma (HO, 2018; MILLER, 1991; HAUCK, 2013). Cerca de 53-65% são classificadas como neoplasias malignas (HO, 2018; GRAF, 2015).

A Tomografia computadorizada (TC) é uma das ferramentas de diagnóstico por imagem amplamente utilizada para a avaliação de pacientes portadores de neoplasias, visto que auxilia no estabelecimento do diagnóstico, estadiamento e monitoração de terapias antineoplásicas e tem apresentado custo relativamente mais baixo e maior disponibilidade quando comparada as demais modalidades de diagnóstico por imagem avançado (GARCIA-FIGUEIRAS et al., 2013; FORREST; KRAFT, 2013). Com os avanços tecnológicos especialmente devido à geração de equipamentos com múltiplas fileiras de detectores foram possíveis modificações no protocolo como a inserção do exame de Perfusão por Tomografia Computadorizada (PTC), conveniente por permitir além da análise estrutural, uma análise funcional dos tumores (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009; ELMAADAWY et al., 2013; PREZZI; KHAN; GOH, 2015).

As principais aplicações da PTC são: diferenciação entre lesões benignas e malignas, identificação de lesões malignas ocultas, prognóstico baseado na vascularização tumoral e monitoração dos efeitos da terapia (ex.: quimioterapia e radioterapia) (KAMBADAKONE; SAHANI, 2009; KIM; KAMAYA; WILLMANN, 2014; MILLER et al., 2005; CUENOD; BALVAY, 2013).

Outros métodos de imagem funcional como a Perfusão por RM ou PET-CT possuem pouca disponibilidade e são mais onerosos quando comparados com a PTC (CUENOD; BALVAY, 2013).

O objetivo do trabalho é caracterizar os aspectos por TC e PTC de formações de tecidos moles não sarcomas em felinos. A hipótese é de os

diferentes tumores apresentem características particulares ao exame de PTC contribuindo com informações adicionais na avaliação destes.

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo foi delineado na análise retrospectiva de exames de TC e/ou PTC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017 de gatos com diagnóstico confirmado de neoplasias de tecidos moles, não sarcomas, atendidos em Hospital Veterinário. Esta pesquisa recebeu a autorização da Comissão de Ética no Uso de Animais da instituição protocolo 4966200215. Foram excluídos os animais com diagnóstico positivo de sarcoma de aplicação.

Todos os gatos foram escaneados em decúbito esternal utilizando tomógrafo de 16 canais (Philips Mx 8000 IDT). Os animais estavam sob anestesia geral, seguindo protocolo estabelecido pelo Serviço de Anestesiologia, consistindo em acepromazina (0,05 mg/kg) e meperidina (4 mg/kg) como medicação pré anestésica, propofol (5-7 mg/kg) para indução e isoflurano para manutenção anestésica. Primeiramente a TC sem contraste foi realizada (kVp 120, mAs 240 e 2 mm de espessura) e utilizada para determinar a região adequada para a realização do estudo perfusional que deve corresponder a maior porção sólida da massa.

O estudo dinâmico abrange cerca de 2,4cm obtendo secções paralelas (8 fatias) de 3 mm de espessura, com ciclos de aquisição de imagem a cada 2 segundos, durante 60 segundos. O protocolo de PTC foi sumarizado na Tabela 1. Uma aquisição pós contraste tardia foi obtida logo após o exame de perfusão, repetindo o protocolo do exame sem contraste para avaliação morfológica dos tumores.

Para a aquisição dinâmica do estudo de PTC, foi administrado um rápido bolus do meio de contraste iodado (300 mg de iohexol/mL, 1,5mL/kg), através de uma veia periférica, aplicado sempre pelo primeiro autor, após 2-3 segundos do início do escaneamento. A

kVp		90			
mAs		140			
Rotação do	Gantry	1.5 seg			
Velocidade o	da mesa	Sem incremento			
Tipo de esca	aneamento	Aquisição volumétrica			
Região esca	neada	24mm			
Espessura d	le corte	3mm			
Matrix		512 X 512			
Frequência o	de imagem	8 imagens a cada 2 seg			
Tempo total	de escaneamento	60 seg			
Contraste:	Rota	Veia periférica (IV)			
	Dose	1.5 mL/kg			
	Concentração	300 mg/mL			
	Fluxo	Bolus manual rápido			

Tabela 1. Protocolo de Escaneamento para PTC

Fonte: (SANTOS, I.A., 2018)

No estudo estrutural serão avaliados: volume tumoral, formato, margens (definidas ou parcialmente definidas), contornos (regulares ou irregulares), mineralização intratumoral (presente ou ausente), realce ao meio de contraste (presente ou ausente), padrão de realce (periférico ou difuso), parênquima ao exame contrastado (homogêneo ou heterogêneo) e presença de linfonodomegalia regional.

Com o *software* específico de perfusão por tomografia do fabricante Philips (Perfusion CT), a artéria de entrada foi identificada e uma região de interesse (ROI) com formato circular foi manualmente inserida dentro dos seus limites a fim de proporcionar a curva de atenuação arterial baseada no tempo, fundamental para calcular os parâmetros de perfusão. O modelo matemático empregado pelo *software* é o de análise compartimental. As imagens foram revisadas afim de garantir uma curva arterial com rápido crescimento até um alto pico seguida de uma rápida redução da atenuação e subsequente estabilização em um platô. As variáveis de perfusão estudadas foram: Perfusão (P); Pico de intensidade de contraste (PIC); Tempo para o pico de contraste (TPP) e Volume Sanguíneo (VS). Para cada pixel das imagens adquiridas foi atribuído um valor numérico de acordo com a variável de perfusão, gerando automaticamente mapas paramétricos com índices de perfusão representados em cores, variando entre baixa perfusão (azul e verde) e alta perfusão (amarelo e vermelho). A escala de cores para cada mapa paramétrico foram manualmente ajustadas para maximizar as diferentes áreas de perfusão intratumorais. Os mapas paramétricos foram utilizados como parte de análise qualitativa, as principais características de cada tumor foram anotadas e comparadas.

Também foi realizada análise quantitativa nos animais submetidos ao exame de PTC, obtendo-se valores numéricos das variáveis de perfusão por meio de *software* do fabricante, para isso três ROIs foram inseridos manualmente nos tecidos tumorais de alta perfusão, baseado nos mapas paramétricos, evitando-se estruturas vasculares calibrosas, áreas de calcificação e áreas necrose. Os valores de perfusão foram comparados entre os animais. Um ROI foi inserido na musculatura paravertebral normal próxima ao tumor para comparação com os valores de perfusão dos tumores.

4.3 RESULTADOS

Seis animais entraram no estudo todos machos, castrados e sem raça definida. A idade, localização da formação e o diagnóstico histológico foram: felino de 3 anos de idade, com granuloma inflamatório em região lateral esquerda do abdômen; felino de 4 anos de idade, com cisto folicular infundibular em região paravertebral esquerda; felino de 7 anos, com adenoma ductular de glândula apócrina em região abominal esquerda; felino de 15 anos com lipoma em região dorsal do tórax; felino de 6 anos com tricoblastoma em membro torácico direito; felino de 7 anos, com adenoma du ctular do dorsal do tórax; felino de 6 anos com tricoblastoma em região cervical dorsal esquerda. O único animal que não foi realizado exame de perfusão foi com diagnóstico positivo para lipoma, neste caso apenas a análise morfológica foi feita.

O volume das formações variou entre 0,59 e 39,18cm³, o menor foi o granuloma inflamatório e o maior foi o tricoblastoma. Os animais com cisto e adenoma apresentavam massas com formato ovalado, enquanto os demais formato amorfo. O lipoma demonstrou densidade de gordura por todo seu parênquima, foi o único caso com margens pouco definidas devido a dificuldade de diferenciar os limites da formação com o tecido subcutâneo (Figura 1).

Figura 1. Felino macho, castrado, com 15 anos de idade, apresentando lipoma em região dorsal do tórax com margens pouco definidas (setas), representado em secção transversal (A) e sagital (B) no exame sem contraste



Fonte: Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia, FMVZ/USP, 2018

Geralmente contornos regulares foram os caracterizados nos animais, exceto no caso do animal com carcinoma, que apresentava ulceração em sua margem externa (Figura 2). Mineralização intratumoral foi observada apenas no animal com tricoblastoma. A única formação que não apresentou realce ao meio de contraste intravenoso foi o lipoma. A distribuição do realce ao meio de contraste foi difusa nos casos de granuloma, tricoblastoma e carcinoma, e predominantemente periférica nos demais animais, com parede espessa no cisto e fina no adenoma. O adenoma ductular apócrino apresentou grande área central sem realce ao meio de contraste. Aspecto heterogêneo de realce foi observado no cisto, tricoblastoma e carcinoma. Linfonodomegalias foram observadas nos casos de adenoma, lipoma, tricoblastoma e carcinoma. A análise estrutural e do realce ao meio de contraste apresenta-se sumarizada na Tabela 2 e 3.
Figura 2. Felino macho, castrado, de 7 anos de idade, apresentando carcinoma de glândula apócrina em região cervical dorsal esquerda (seta azul) com realce heterogêneo ao meio de contraste intravenoso e contornos irregulares (seta vermelha)



Fonte: Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia, FMVZ/USP, 2018

Ao estudo de PTC os mapas paramétricos demonstraram as áreas de alta perfusão intratumoral. O padrão foi semelhante no cisto, adenoma e tricoblastoma com apenas área focal de alta perfusão nas periferias (Figura 3, 4 e 5)

	Volume (cm ³)	Formato	Margens	Contornos	Mineralização intratumoral	Linfonodomegalia
Granuloma inflamatório	0,59	Amorfo	definidas	regulares	ausente	ausente
Cisto folicular infundibular	1,37	Ovalado	definidas	regulares	ausente	ausente
Adenoma de gl. apócrina	1,47	Ovalado	definidas	regulares	ausente	presente
Lipoma	23,37	Amorfo	parcialmente definidas	regulares	ausente	presente
Tricoblastoma	39,18	Amorfo	definidas	regulares	presente	presente
Carcinoma de gl. Apócrina	2,88	Amorfo	definidas	irregulares	ausente	presente

Fonte: (SANTOS, I.A., 2018)

	Realce ao meio de contraste	Padrão de realce	Parênquima ao exame contrastado		
Granuloma inflamatório	presente	difuso	Homogêneo		
Cisto folicular infundibular	presente	periférico	Heterogêneo		
Adenoma de gl. apócrina	presente	periférico	Homogêneo		
Lipoma	ausente	-	-		
Tricoblastoma	presente	difuso	Heterogêneo		
Carcinoma de gl. Apócrina	presente	difuso	Heterogêneo		

Tabela 3. Resultado da avaliação das formações ao meio de contraste intravenoso

Fonte: (SANTOS, I.A., 2018)

Figura 3. Felino macho, castrado, de 4 anos de idade apresentado cisto folicular infundibular em região paravertebral esquerda. (A) Imagem transversal de TC convencional da formação. (B) Mapa paramétrico de VS apresentando pequena área de alta perfusão na periferia da massa (seta)



Fonte: Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia, FMVZ/USP, 2018

Figura 4. Felino macho, castrado, de 7 anos de idade apresentando adenoma ductular apócrino em região lateral esquerda do abdômen. (A) Imagem transversal de TC convencional da formação. (B) Mapa paramétrico de VS apresentando área focal de alta perfusão em região periférica do tumor (seta)



Fonte: Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia, FMVZ/USP, 2018

Figura 5. Felino macho, castrado, de 6 anos de idade, apresentando tricoblastoma em face lateral do membro torácico direito (A) Imagem transversal de TC convencional da formação. (B) Mapa paramétrico de VS demonstrando pequena área de alta perfusão em região periférica do tumor (seta)



Fonte: Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia, FMVZ/USP, 2018

O granuloma inflamatório foi formação com menor volume, apresentando alta perfusão por todo seu parênquima (Figura 6).

Figura 6. Felino macho, castrado, de 3 anos de idade, apresentando granuloma inflamatório em região lateral esquerda de abdômen. (A) Imagem transversal de TC convencional da formação. (B) Mapa paramétrico de PIC demonstrando formação com alta perfusão difusamente (seta)



Fonte: Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia, FMVZ/USP, 2018

O animal com carcinoma de glânudla apócrina foi o único com alta perfusão por quase toda sua periferia (Figura 7).

Figura 7. Mesmo animal da figura 2. (A) Imagem transversal de TC convencional da formação. (B) Mapa paramétrico de P indicando alta perfusão por quase toda periferia do CGA (setas)



Fonte: Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia, FMVZ/USP, 2018

Na análise quantitativa as mensurações foram realizadas com um único ROI na musculatura normal e outro três ROIs no tecido intratumoral de alta perfusão, exceto no caso do adenoma onde foi possível realizar apenas duas mensurações devido a pequena extensão da zona de alta perfusão (Tabela 3).

PERFUSÃO (mL/100g/min)				PICO DE INTENSIDADE DO CONTRASTE (HU)					
	T1	T2	Т3	T4		T1	T2	Т3	T4
GI	3,5	4,2	2	0,7	GI	35	41,6	18,3	6,3
CFI	4,3	3,9	2	0,8	CFI	13,9	14,5	25,8	9,6
ADA	19,5	11,6	-	2,1	ADA	35,3	34	-	8,9
Т	10,3	9,7	28,6	4,4	Т	24,9	24,5	25,1	11,2
CGA	85,3	147,8	97,1	3	CGA	60,8	52,7	52	14,1
TEMPO PARA O PICO DE CONTRASTE (seg)				VOLUME SANGUÍNEO (100g/min)					
	T1	T2	Т3	T4		T1	T2	Т3	T4
GI	56,3	56,3	52,3	54,3	GI	6,6	8,9	5,2	1,3
CFI	12,1	14,1	45,8	46,2	CFI	2,5	2,8	4	1,8
ADA	20,1	39,7	-	46,2	ADA	8,7	9,9	-	2,9
Т	44,2	46,2	16,1	46,2	Т	11,6	11,7	12,1	4,6
CGA	8	4	6	52,3	CGA	35,1	22,6	16,6	9,8

Tabela 3. Resultados das mensurações dos parâmetros de perfusão intratumoral (T1, T2 e T3) e do tecido muscular normal (T4)

Fonte: (SANTOS, I.A., 2018)

Legenda: GI: granuloma inflamatório; CFI: cisto folicular infundibular; ADA: adenoma de glândula apócrina; T: tricoblastoma; CGA: carcinoma de glândula apócrina.

Os valores de perfusão da musculatura foram semelhantes entre todos animais e as diferentes variáveis avaliadas. Os parâmetros de perfusão apresentaram valores entre 2 a 39 vezes superiores nas mensurações tumorais quando comparadas a da musculatura paravertebral nas variáveis de P, PIC e VS. Na variável de TPP a musculatura apresentou valores semelhantes ou pouco maiores quando comparados ao granuloma, cisto, adenoma e tricoblastoma. No caso do carcinoma o valor de TPP foi menor em relação aos demais tumores e até 13 vezes menor quando comparado com a musculatura normal. O animal com carcinoma foi o que apresentou valores de P, PIC e VS com até 74 vezes maior quando comparado às demais formações. A formação com menores valores de perfusão foi o cisto. A figura 7 demonstra os valores de perfusão entre as formações.



Figura 7. Índices de perfusão entre os diferentes tumores em felinos

Fonte: (SANTOS, I.A., 2018)

4.4 DISCUSSÃO

Foi viável a inclusão do protocolo de PTC na TC, permitindo tanto a análise estrutural quanto a avaliação funcional das formações. Não há relatos na medicina veterinária dos aspectos de TC e PTC de granuloma, cisto folicular infundibular, adenoma ductular apócrino, tricoblastoma e carcinoma de glândula apócrina. Seis felinos foram inclusos em nosso estudo, cinco apresentavam lesões benignas e um com neoplasia maligna (carcinoma de glândula apócrina). A formação com característica mais distintas às demais foi o lipoma, devido a densidade gordura difusa e ausência de realce ao meio de contraste intravenoso,

achados foram semelhantes a publicações anteriores da lesão em cães e gatos (SPOLDI et al., 2017; MCENTEE; THRALL, 2001).

O granuloma inflamatório foi a menor das formações analisadas com cerca de 0,59cm³ de volume, alguns estudos suspeitam da relação entre o granuloma com o sarcoma de aplicação em felinos, uma vez que reações inflamatórias podem ocorrer após injeções com consequente formação de granuloma. Entretanto não há evidências que granulomas predispõem a formação de sarcoma (LADLOW, 2013). Ao exame de PTC a análise quantitativa demonstrou parênquima com alta perfusão com distribuição difusa, porém com baixos índices de P, PIC e VS.

Cistos foliculares infundibulares são formados quando células epiteliais queratinizadas falham em esfoliar de maneira apropriada e ficam contidas abaixo da epiderme. Ao exame citológico são caracterizados por grande número de células epiteliais escamosas, anucleadas e queratinizadas. Este tipo de lesão pode inflamar ou infeccionar, a excisão cirúrgica completa é curativa em cães e gatos (MACNEILL, 2011). Em nosso estudo foi a massa com menor valor de PIC e VS na análise quantitativa por PTC e com valores semelhantes na variável P com o granuloma inflamatório.

Tumores de células germinativas de folículo piloso epiteliais sem queratinização associada, atualmente são classificados como Tricoblastoma, originando de células germinativas do folículo capilar (CLIFFORD et al., 2013; RASKIN, 2016). O animal acometido com tricoblastoma apresentou a maior formação do estudo com cerca de 39,18cm³ e foi único caso que demonstrou mineralizações intratumorais, achado que pode ocorrer nos casos de neoplasias (BOROFFKA et al., 2007). O exame de PTC permite definir as áreas com maior perfusão intratumoral, caracterizada como o tecido viável do tumor (ELMADAAWY et al., 2013), que nesse caso foi apenas uma pequena porção focal de todo o volume tumoral.

Os adenomas ductulares apócrinos são tumores de origem glandular, anteriormente classificados como tumores de células basais. São tumores comuns em cães e incomuns em gatos, podendo ser formações preenchidas por fluido (HAUCK, 2013). Na análise estrutural foi observado realce periférico com suas paredes finas e bem definidas com área central hipoatenuante sem realce, podendo condizer com conteúdo fluido.

O animal com carcinoma era o unico com tumor de natureza maligna. Na avaliação dos mapas de perfusão foi o único a apresentar área de alta perfusão por toda sua periferia. Os valores de P, PIC e VS foram muito superiores aos tumores de natureza benigna, enquanto na variável de TPP ocorreu o contrário, os valores se apresentaram inferiores às formações benignas.

Neste estudo preliminar mostra que um único caso de lesão maligna demonstrou variáveis de PTC muito diferentes às mesmas variáveis de quatro lesões benignas distintas, podendo ser uma ferramenta útil na caracterização tumoral. Estudos futuros devem ser feitos para poder caracterizar uma amostra maior, uma vez que o fenotipo da angiogenese são distintos entre os diferentes tumores e nos diferentes tipos do mesmo tumor (GARCIA-FIGUEIRAS ET AL., 2013), como no caso da graduação de tumores pancreáticos (D'ONOFRIO ET AL., 2012), tumores primários de encéfalo em comparação a metástases (DOLGUSHIN ET AL., 2015), difenciação do graduação histológica de gliomas encefálicos (MAAROUF; SAKR, 2015) e cancer coloretal (SUN ET AL., 2014), e até na distinção de lesões pancreáticas inflamatórias em comparação a tumores pancreáticos (YADAV ET AL., 2016), permitindo acessar o prognóstico do paciente baseado na vascularização tumoral (KIM; KAMAYA; WILLMANN, 2014).

4.5 CONCLUSÃO

As formações não sarcomatosas avaliadas apresentaram características à TC distintas variando de predomínio de densidade gordura e ausência de realce ao meio de contraste (lipoma), mineralizações intratumorais (tricoblastoma) e realce periférico ao meio de contraste intravenoso (cisto folicular infundibular e adenoma). Na avaliação por PTC, os mapas de perfusão permitiram detectar as áreas de alta perfusão intratumoral. A análise quantitativa de PTC demonstrou que os valores de perfusão dos tumores foram superiores quando comparados ao tecido muscular normal. O carcinoma, único tumor maligno do estudo, apresentou valores de perfusão consideravelmente superiores quando comparado aos tumores benignos.

REFERÊNCIAS

BOROFFKA, S.A.E.B.; VERBRUGGEN, A.; GRINWIS, G.C.; VOORHOUT, G.; BARTHEZ, P.Y. Assessment of ultrasonography and computed tomography for the evaluation of unilateral orbital disease in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 230, n. 5, p. 671-680, 2007.

CLIFFORD, C.A.; DE LORIMIER, L.P.; FAN, T.M.; GARRET, L.D. Neoplastic and non-neoplastic tumors. In: MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E.; CAMPBELL, K.L. (Eds). **Muller & Kirk's small animal dermatology**. **7th edition**. St Louis: Elsevier Mosby, p. 774–843, 2013.

CUENOD, C.A.; BALVAY, D. Perfusion and vascular permeability: basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. **Diagnostic and Interventional Imaging**, v. 94, n. 12, p. 1187-1204, 2013.

D'ONOFRIO, M.; GALLOTTI, A.; MANTOVANI, W.; CROSARA, S.; MANFRIN, E.; FALCONI, M.; VENTRIGLIA, A.; ZAMBONI, G. A.; MANFREDI, R.; POZZI MUCELLI, R. Perfusion CT can predict tumoral grading of pancreatic adenocarcinoma. **European Journal of Radiology**, v. 82, n. 2, p. 227-233, 2013.

DOLGUSHIN, M.B.; PRONIN, I.N.; HOLODNY, E.A.; FADEEVA, L.M.; HOLODNY, A.I.; KORNIEKO, V.N. Use of CT perfusion to discriminate between brain metastases from different primaries. **Clinical Imaging**, v. 39, n. 1, p. 9-14, 2015.

ELMAADAWY, M. M., ELSOROUGY, L. G., RAZEK, A. A. A., SOLIMAN, M., SOLIMAN, N. Y. Perfusion CT: A biomarker for soft tissue tumors of extremities. **The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine**, v. 44, n. 4, p. 805-815, 2013.

FORREST, L.J.; KRAFT, S.L. Imaging in oncology. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. (Eds). **Small Animal Clinical Oncology. 5th edition**. St. Louis: Elsevier, pp.98-110, 2013.

GARCÍA-FIGUEIRAS, R.; GOH, V. J.; PADHANI, A. R.; BALEATO-GONZÁLEZ, S.; GARRIDO, M.; LEÓN, L.; GÓMEZ-CAAMANÕ, A. CT Perfusion in Oncologic Imaging: A useful Tool? **American Journal of Roentenology**, v. 200, n. 1, p. 8-19, 2013. GRAF, R.; GRÜNTZIG, K.; HÄSSIG, M.; AXHAUSEN, K.W.; FABRIKANT, S.; WELLE, M.; MEIER, D.; GUSCETTI, F.; FOLKERS, G.; OTTO, V.; POSPISCHIL, A. Swiss feline cancer registry: a retrospective study of the occurrence of tumours in cats in Switzerland from 1965 to 2008. Journal of Comparative Pathology, v. 153, n. 4, p. 266–277, 2015.

HAUCK, M.L. Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. (Eds). **Small Animal Clinical Oncology. 5th** edition. St. Louis: Elsevier, p. 98-110, 2013.

HO, N.T.; SMITH, K.C.; DOBROMYLSKYJ, M.J. Retrospective study of more than 9000 feline cutaneous tumours in United Kingdom: 2006-2013. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 2, p. 128-134, 2018.

KAMBADAKONE, A.R.; SAHANI, D.V. Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. **Radiologic Clinics of North America**, v. 47, n. 1, p. 161-178, 2009.

KIM, S. H.; KAMAYA, A.; WILLMANN, J.K. CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology. **Radiology**, v. 272, n. 2, p. 322-344, 2014.

LADLOW, J. Injection site-associated sarcoma in the cat - Treatment recommendations and results to date. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 15, n. 5, p. 409-418, 2013.

MAAROUF, R.; SAKR, H. A potential role of CT perfusion parameters in grading of brain gliomas. **The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine**, v. 46, n. 4, p. 1119–1128, 2015.

MACNEILL, A.L. Cytology of Canine and Feline Cutaneous and Subcutaneous Lesions and Lymph Nodes. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 26, n. 2, p. 62-76, 2011

MCENTEE, M.C.; THRALL, D.E. Computed Tomographic imaging of infiltrative lipoma in 22 dogs. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 42, n. 3, p. 221-225, 2001.

MILLER, M.A.; NELSON, S.L.; TURK, JR.; PACE, L.W.; BROWN, T.P.; SHAW, D.P.; FISCHER, J.R.; GOSSER, H.S. Cutaneous neoplasia in 340 cats. **Veterinary Pathology**, v. 28, n. 5, p. 389-395, 1991.

MILLER, J.C.; PIEN, H.H.; SAHANI, D.; SORENSEN, S.D.; THRALL, J.H. Imaging Angiogenesis: Applications and Potential for drug development. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 97, n. 3, 2005.

PREZZI, D.; KHAN, A.; GOH, V. Perfusion CT imaging of treatment response in oncology. **European Journal of Radiology**, v. 84, n. 12, p. 2380-2385, 2015.

RASKIN, R.E. Skin and subcutaneous tissues. In: RASKIN, R.E.; MEYER, D.J. (Eds). **Canine and feline cytology: a color atlas and interpretation guide. 3rd edition**. St Louis: Elsevier, p. 34–90, 2016.

SPOLDI, E.; SCHWARZ, T.; SABATTINI, S.; VIGNOLI, M.; CANCEDDA, S.; ROSSI, F. Comparisons among computed tomographic features of adipose masses in dogs and cats. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 58, n. 1, p. 29–37, 2017.

SUN, H.; XU, Y.; YANG, Q.; WANG, W. Assessment of Tumor Grade and Angiogenesis in Colorectal Cancer: Whole-volume Perfusion CT. **Academic Radiology,** v. 21, n. 6, p. 750-757, 2014.

YADAV, A.K.; SHARMA, R.; KANDASAMY, D.; PRADHAN, R.K.; GARG, P.K.; BHALLA, A.S.;GAMANAGATTI, S.; SRIVASTAVA, D.N.; SAHNI, P.; UPADHYAY, A.D. Perfusion CT e Can it resolve the pancreatic carcinoma versus mass forming chronic pancreatitis conundrum? **Pancreatology**, v. 16, n. 6, p. 979-987, 2016.

Capítulo 5

Considerações gerais

5 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Muitos estudos de TC em pacientes oncológicos são realizados diariamente na rotina da medicina veterinária com intuito de melhor definição da extensão das lesões e na pesquisa por metástases, permitindo estadiamento mais acurado e um prognóstico mais preciso.

Com o desenvolvimento de novas tecnologias, novas ferramentas surgem na área do diagnóstico por imagem, como é o caso da PTC. Tal método foi possível devido a evolução dos equipamentos de TC para a geração *multislice*, assegurando a aquisição de múltiplas secções sem a necessidade da movimentação da mesa de TC. Entretanto há grande escassez de informações relacionadas a execução, aplicação e estudos com métodos de imagem funcional em medicina veterinária. O exame PTC pode promover grande impacto na medicina veterinária, auxiliando no entendimento das doenças por melhor caracterizar a vascularização dos tecidos quando comparados a métodos de imagem convencionais, especialmente nos casos oncológicos, nos quais a angiogenese é muito importante para o crescimento e disseminação de metástases tumorais.

O SAF é um tipo de neoplasia agressiva, com alta taxa de recidiva e resistência a terapias definitivas, adjuvantes ou neoadjuvantes. Mesmo com anos de estudos não foi possível determinar a melhor abordagem terapêutica. A PTC associada a análise estrutural da TC convencional se mostrou interessante de ser incorporada nos protocolos de avaliação de SAF, uma vez que se mostrou viável e forneceu informações adicionais do tumor, não estudadas até o presente momento.

Este estudo demonstrou que a PTC foi capaz de adquirir mapas coloridos de perfusão em gatos com formações em tecidos moles, permitindo uma visão geral da perfusão intratumoral e detecção das áreas de alta perfusão, além de permitir a aquisição de dados quantitativos numéricos. No caso do SAF houve evidente variação entre as mensurações das variáveis de perfusão intratumorais entre os animais, considerando a princípio uma avaliação individual dos paciente com este tipo de neoplasia. Nas demais formações avaliadas nesta pesquisa, que

inicialmente foram consideradas como possíveis sarcomas de aplicação, mas que o diagnóstico final mostrou serem de outra etiologia, observaram-se valores de perfusão acentuadamente superiores apenas no único animal com neoplasia maligna (CGA) quando comparados aos valores de perfusão das lesões benignas. A musculatura normal apresentou índices de perfusão menores aos tumores nas variáveis P, PIC e VS em todos os casos, informação importante para se distinguir tecido alterado de sadio. Os dados do estudo acenam para que seja vantajosa a inclusão da PTC nos protocolos de avaliação de neoplasias, podendo auxiliar na diferenciação entre lesões benignas e malignas, escolha do tecido adequado para ser guia de biópsia e na avaliação pré o pós tratamento dos pacientes oncológicos.

Capítulo 6

Referências

6 REFERÊNCIAS

TRAVETTI, O.; DIGIANCAMILLO, M.; STEFANELLO, D.; FERRARI, R.; GIUDICE, C.; GRIECO, V.; SAUNDERS, J.H. Computed tomography characteristics of fibrosarcoma—a histological subtype of feline injection-site sarcoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 6, p. 488–493, 2013.

ZARDO, K.M.; DAMIANI, L.P.; MATERA, J.M.; FONSECA-PINTO, A. C. Recurrent and non-recurrent feline injection-site sarcoma: computed tomographic and ultrasonographic findings. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 10, p. 773–782, 2016.

ROUSSET, N.; HOLMES, M.A.; CAINE, A.; DOBSON, J.; HERRTAGE, M.E. Clinical and low-field MRI characteristics of injection site sarcoma in 19 cats. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 54, n. 6, p. 623–629, 2013.

FERRARI, R.; DI'GIANCAMILLO, M.; STEFANELLO, D.; GIUDICE, C.; GRIECO, V.; LONGO, M.; RAVASIO, G.; BORACCHI, P. Clinical and computed tomography tumour dimension assessments for planning wide excision of injection site sarcomas in cats: how strong is the agreement? **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 15, n. 2, p. 374–382, 2017.

NEMANIC, S.; MILOVANCEV, M.; TERRY, J.L.; STIEGER-VANEGAS, S.M.; LOHR, C.V. Microscopic evaluation of peritumoral lesions of feline injection site sarcomas identified by magnetic resonance imaging and computed tomography. **Veterinary Surgery**, v. 45, n. 3, p. 392–401, 2016.

SOUSA, J.P.L.B.A. ; BEKHOR, D.; SAITO FILHO, C.F. ; BRETAS, E.A.S.; D'IPPOLITO, G. Perfusão por tomografia computadorizada do abdome: aplicações clínicas, princípios e técnica do exame. **Radiologia Brasileira**, v. 45, n. 1, p. 39-45, 2012.

GARCÍA-FIGUEIRAS, R.; GOH, V. J.; PADHANI, A. R.; BALEATO-GONZÁLEZ, S.; GARRIDO, M.; LEÓN, L.; GÓMEZ-CAAMANÕ, A. CT Perfusion in Oncologic Imaging: A useful Tool? **American Journal of Roentenology**, v. 200, n. 1, p. 8-19, 2013.