

DOI 10.7251/VETJSR084V

UDK 636.2.085:616.37-006-089

Оригинални научни рад

ФИБРОСАРКОМИ ПАСА - ТРОГОДИШЊИ РЕТРОСПЕКТИВНИ ПРЕГЛЕД И ГРАДАЦИЈА ТУМОРА

Ивана ВУЧИЋЕВИЋ^{1*}, Владимир КУКОЉ¹, Слађан НЕШИЋ¹, Милан АНИЧИЋ¹, Биљана ЂУРЂЕВИЋ², Дарко МАРИНКОВИЋ¹, Сања АЛЕКСИЋ-КОВАЧЕВИЋ¹

¹ Универзитет у Београду, Факултет ветеринарске медицине, Београд, Србија

² Научни институт за ветеринарство „Нови Сад“, Нови Сад, Србија

*Коресподентни аутор: Ивана Вучићевић, ivucicevic@gmail.com

Сажетак: Фибросаркоми су малигни тумори мезенхимског порекла који се јављају код различитих врста животиња. Код паса се најчешће јављају у кожи и поткожју и карактеришу се израженом локалном инвазивношћу и различитим метастатским потенцијалом.

Циљ ове студије био је да се спроведе ретроспективна анализа фибросаркома дијагностикованих на Катедри за патологију Факултета ветеринарске медицине Универзитета у Београду у периоду од 2022. до 2024. године, испитивањем патохистолошке градације тумора приказане у односу на старост, пол и расу пацијената, као и локализацију тумора.

Укупно је патохистолошки прегледано и градирано 60 ткивних исечака према француском систему градирања базираном на диферентованости ћелија, броју митоза и присуству некрозе.

Највећи број тумора био је градуса II (50%), док су градуси I и III били једнако заступљени (по 25%). Просечна старост оболелих паса износила је 9,7 година, док су фибросаркоми најчешће били локализовани на екстремитетима (26,7%), а потом у усној дупљи, леђима и слезини. Некроза је била присутна у 76,7% случајева, а митотски индекс се кретао од 1 до 7 митоза на 10 видних поља великог увећања микроскопа ($2,37mm^2$). Патохистолошка градација може бити значајан прогностички фактор, па већина анализираних фибросаркома има средње изражену биолошку агресивност.

Услед потенцијалних варијација у интерпретацији патохистолошких карактеристика и субјективности патолога, неопходна су даља истраживања како би се обезбедила већа прецизност у процени степена малигнитета тумора и прогнози за оболелу животињу. Упркос њиховој релативно ниској учесталости, правилна хистопатолошка класификација и градација ових тумора има велики значај за клиничку прогнозу и терапијско одлучивање.

Кључне речи: фибросарком, градација тумора, митотски индекс, некроза, пас

УВОД

Фибросаркоми су малигни тумори мезенхимског порекла, већином локално инвазивни, последично са честим рецидивима. Фибросаркоми код паса ретко дају удаљене метастазе, а метастазе у плућима даје око 9% фибросаркома, док они са вишим митотским индексом чешће метастазирају (Gross и сар., 2005; Carneiro и сар., 2020). Код паса, фибросаркоми се сврставају у групу саркома меких ткива (СМТ), коју чине тумори супкутиса грађени од вретенастих ћелија (тумори омотача периферних нерава, тумори зида крвних судова и недиферентовани плеоморфни саркоми) (Avallone и сар., 2021). Поједини аутори ту сврставају и липосаркоме, лејомиосаркоме, миксосаркоме и хемангиосаркоме (Baisan и сар., 2018; Bray и сар., 2014). Фибросаркоми чине мање од 5% неоплазми коже и поткожја паса (Kalkanov и Nedev, 2024; Nicole и Ehrhart, 2020). Макроскопски, фибросаркоми се уочавају као чврсте, слабо ограничене поткожне масе различите величине. На пресеку су светло сиве боје. Често садрже хеморагична подручја, а на површини се могу уочити улцерације (Carneiro и сар., 2020; Hendrick, 2017). Патохистолошком анализом се уочава туморска маса која често инфилтрује околно ткиво. Састоји се од вретенастих, звездастих до полигоналних везивно-ткивних ћелија које местимично формирају снопове (Baba и Câtoi, 2007; Gross и сар., 2005). Једра су овална до вретенаста, везикуларна, и садрже једно или више проминентних нуклеолуса. Митотска активност може бити различито испољена. Строму, чини колаген и крвни судови, а у неким случајевима може бити присутан и муцин. Често се уочавају подручја крвављења и некрозе (Kalkanov и Nedev, 2024; Baba и Câtoi, 2007).

Иако су најчешће локално инвазивни, биолошко понашање фибросаркома варира у зависности од патохистолошких карактеристика, те је стога градација ових тумора кључна у постављању дијагнозе и давању прогнозе за оболелу животињу (Avallone и сар., 2021; Gross и сар., 2005). У ветеринарској медицине се за градирање СМТ користи тзв. француски систем градирања, према коме се фибросаркоми сврставају у 3 градуса на основу збира појединачних оцена за хистолошку диференцијацију, број митотских фигура у 10 видних поља великог увећања микроскопа ($2,37\text{mm}^2$) и величине подручја некрозе. Фибросаркоми градуса I ретко рецидивирају и метастазирају, нарочито при ексцизији са широким маргинама. Градус II има већу стопу рецидива код уских маргина и неуједначен метастатски потенцијал. Градус III је најређи, али најагресивнији, са чешћим рецидивима и највећим ризиком од метастаза (Avallone и сар., 2021; Dennis и сар., 2011).

Циљ овог рада је да се кроз ретроспективну анализу фибросаркома паса дијагностикованих на Катедри за патологију ФВМ у последње три године изврши њихова хистопатолошка градација и прикаже у односу на старост, пол и расу пацијената, као и локализацију тумора.

МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДЕ

Претрагом архивског материјала за период од јануара 2022. до децембра 2024. године, издвојено је 60 парафинских калупа ткива са дијагнозом фибросаркома. Укалупљено ткиво је исечено на дебљину од 3-5 μm , а затим обојено хематоксилин-еозин (ХЕ) методом и микроскопски анализирано. Уз сваки узорак достављени су подаци о псу (раса, пол, старост), локализацији тумора и макроскопском изгледу лезије.

Градација фибросаркома извршена је према тзв. француском систему градирања (Dennis и сар., 2011), који се базира на одређивању степена диференцијације, броја митотских фигура и присуства некрозе (табела 1). Статистичка обрада података обављена је дескриптивним методама, укључујући израчунавање аритметичке средине, минималне и максималне вредности, као и релативне учесталости. Узорци са непотпуним подацима нису укључени у анализу. За обраду података коришћен је софтвер Microsoft Excel 2016.

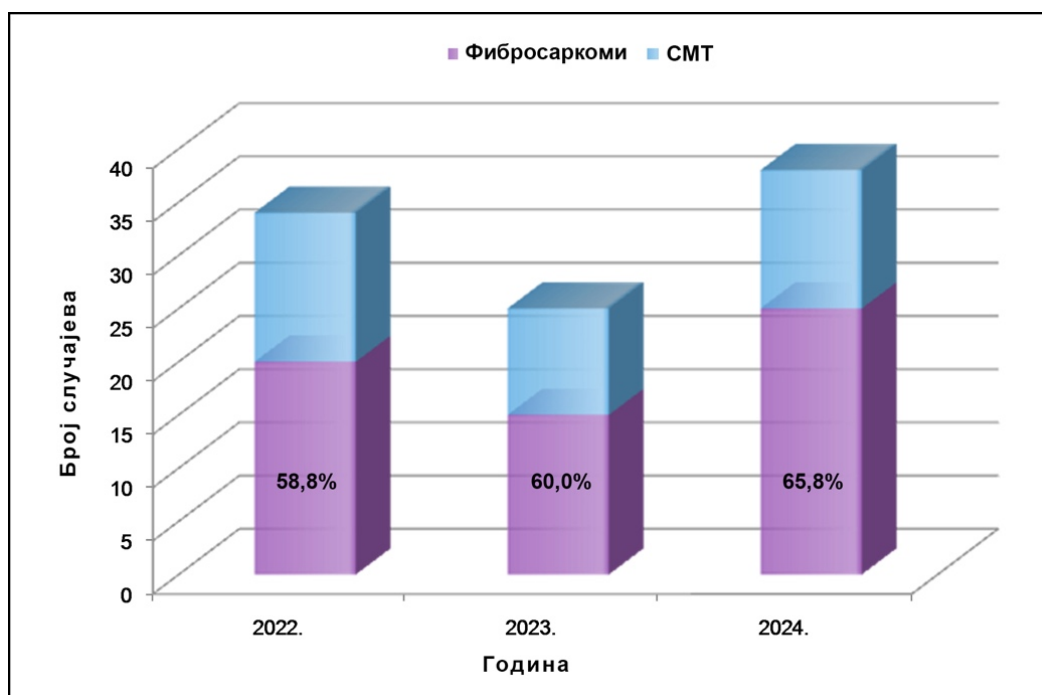
Табела 1. Систем градације за саркоме меких ткива код паса (Dennis и сар., 2011)

ПАРАМЕТАР	БОДОВИ
Диферентованост ћелија	
Саркоми који највише личе на мезенхимско ткиво	1
Саркоми код којих се може одредити хистолошки тип, иако је диферентованост слабо изражена	2
Недиферентовани саркоми, саркоми непознатог типа	3
Број митоза на $2,37\text{mm}^2$*	
0-9 митоза	1
10-19 митоза	2
≥ 20 митоза	3
Присуство некрозе тумора	
Нема некрозе	0
$\leq 50\%$ некрозе	1
$> 50\%$ некрозе	2
Укупан број бодова и градус тумора	
Збир бодова ≤ 3	Градус I (ниског степена)
Збир бодова 4-5	Градус II (средњег степена)
Збир бодова ≥ 6	Градус III (високог степена)

* 10 узастопних видних поља великог увећања микроскопа у подручју највеће целуларности

РЕЗУЛТАТИ

У периоду од јануара 2022. до децембра 2024. године прегледане су укупно 2434 биопсије тумора код паса, од чега су 97 (3,99%) дијагностиковане као СМТ. Од 97 СМТ, фибросаркоми су били у 60 (61,86%) случајева, односно чинили су 2,46% свих тумора код паса. Удео фибросаркома у СМТ у свакој од три године приказан је на слици 1.



Слика 1. Однос броја СМТ и фибросаркома у периоду од три године

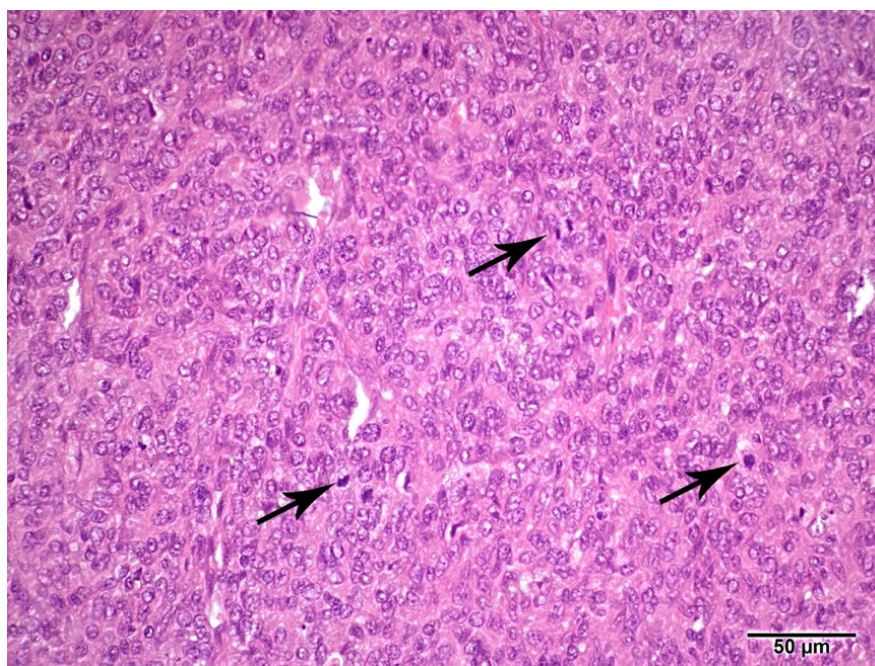
Ретроспективном анализом, тумори су класификовани према степену малигнитета користећи француски систем градације. Одређивањем степена диферентованости тумора, броја митотских деоба у 10 видних поља великог увећања микроскопа ($2,37mm^2$) и величине подручја некрозе, дијагностиковани фибросаркоми су сврстани у 3 градуса, од чега 15 (25%) узорака има одлике фибросаркома ниског степена малигнитета (градус I), 30 (50%) узорака припада фибросаркомима средњег степена малигнитета (градус II) и 15 (25%) узорака је сврстано у фибросаркоме високог степена малигнитета (градус III).

Просечна старост паса са фибросаркомом износила је 9,3 године (најмлађи пас имао је 4 месеца, а најстарији 15 година). Фибросаркоми су дијагностиковани код укупно 30 различитих раса паса, при чему су мешанци били најзаступљенији (18 паса, 30%), а затим амерички стафорд теријери (4 паса, 6,7%) и француски

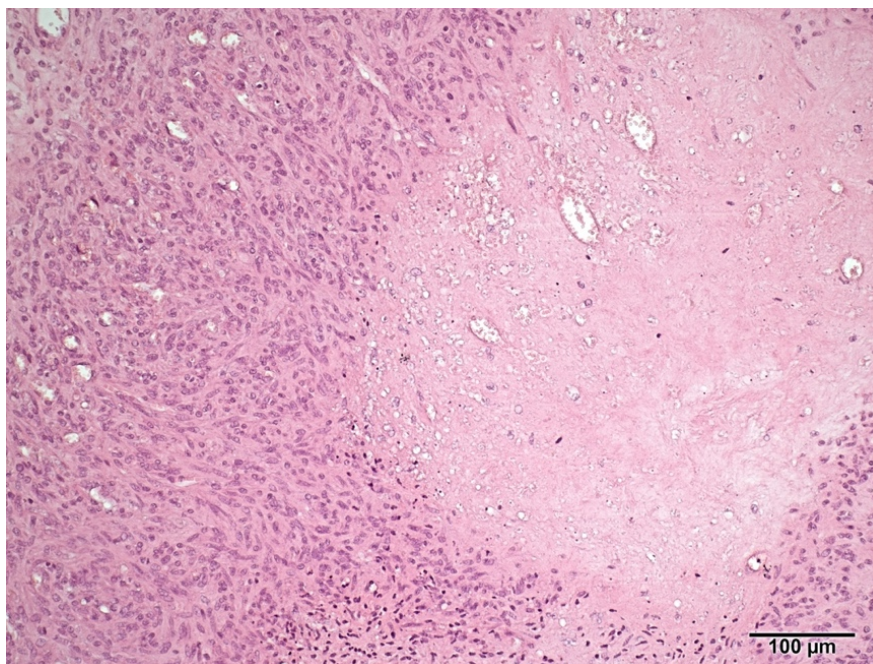
булдози (3 пса, 5%), док за 1 пса (1,66%) подаци о раси нису били доступни. Није уочена статистички значајна разлика у учесталости појаве фибросаркома у односу на пол паса, с обзиром да су дијагностиковани код 33 (55%) мужјака и 27 (45%) женки.

Фибросаркоми су најчешће били локализовани на екстремитетима - укупно 16 случајева (26,7%), а затим у устима (11), на леђима (6) и слезини (6), док су нешто ређе забележени у пределу лопатице (3), млечне жлезде (3), на глави, сапима и капку (по 2 случаја). Појединачне локализације укључују грудни кош, желуцац, оментум, аналну регију, вагину и јетру (по 1 случај).

Број митоза се кретао од 1 до 7 митотских фигура/10 видних поља великог увећања микроскопа ($2,37mm^2$), са просеком од 4,47 (слика 2). Некроза је била присутна у 76,7% узорка (слика 3) и то, код 28 (46,7%) случајева је захватала мање од 50% површине посматраног исечка тумора, док је код 18 (30%) случајева, подручје некрозе захватало више од 50% узорка (слика 3). Код 14 узорка (23,3%) фибросаркома нису уочене некротичне промене.



Слика 2. Фибросарком код пса. Умножене атипичне вретенасте ћелије са бројним митотским фигурама (стрелице), ХЕ.



Слика 3. Фибросарком код пса. Умножене атипичне вретенасте ћелије и подручје некрозе, ХЕ.

ДИСКУСИЈА

Резултати овог истраживања показују да је највећи број испитаних фибросаркома припадао градусу II (30 од 60 случајева), док градус I и III садрже подједнак број тумора. И поред тога што се тумори меких ткива градуса II јављају релативно често, већина аутора сматра да се најчешће јављају они који припадају градусу I (Dennis и сар., 2011; McSparran, 2009). Тумори градуса II са широким хируршким маргинама ретко дају рецидиве, док тумори градуса II са уским маргинама чешће рецидивирају у поређењу са туморима градуса I и имају краћи интервал без тумора (Avallone и сар., 2021; Dennis и сар., 2010). Саркоми меког ткива градуса II могу дати метастазе у удаљеним органима, али су подаци у литератури у вези са тим различити и крећу се од 7% у једној студији (Kuntz и сар., 1997) до 33% у истраживању Simon и сар., 2007. Подаци нашег испитивања указују да већина дијагностикованих фибросаркома код паса припада градусу II и да се може очекивати да поседује средње изражену биолошку агресивност, што је значајно у смислу планирања терапије и предвиђања тока болести.

Просечна старост оболелих паса у испитаном узорку била је 9,7 година, што је у складу са литературом која наводи средњу старост од око 8,5 до 10 година (Magalhães и сар., 2015; Gross и сар., 2005). Нису уочене статистички значајне разлике у дистрибуцији фибросаркома у односу на пол, што је у сагласности са другим ауторима који наводе приближно једнак број оболелих мужјака и женки (Baba и Cătoi, 2007; Gross и сар., 2005). Када је реч о расама, фибросаркоми су дијагностиковани код различитих раса паса, и то, најчешће код мешанаца, а затим и америчког стафорд теријера и француског булдога. За разлику од

података нашег испитивања, други аутори наводе расе као што су гордон сетер, ирски хртови и златни ретривери као расе код којих се нешто чешће јављају фибросаркоми (Carneiro и сар., 2020; Gross и сар., 2005). Иако и наша и претходне студије указују на већу учесталост код одређених раса не може се рећи да постоји расна предиспозиција за појаву фибросаркома код паса.

Највећи број фибросаркома у овом истраживању био је локализован на екстремитетима, што је у складу са литературним подацима који наводе да су удови често место појаве саркома меких ткива (Hendrick, 2017; Gross и сар., 2005). Значајан број фибросаркома је забележен и у висцералним органима, као што су слезина и јетра, што указује на потребу за широм диференцијалном дијагнозом. Посебно је важно истаћи учесталост локализације на гингиви и слузници уста, јер такви тумори могу имати различито биолошко понашање и дијагностички су изазовнији. Када су у питању орални фибросаркоми код паса, потребно је обратити додатну пажњу приликом градирања тумора на основу патохистолошких особина, с обзиром да је уочено да фибросаркоми усне дупље могу показивати агресивно клиничко понашање, уз појаву рецидива и лошу прогнозу и у случајевима када припадају градусу I (тзв. "histologically lowgrade, biologically high-grade fibrosarcoma") (Avallone и сар., 2021; Gardner и сар., 2013). Добијене вредности за митотску активност указују на умерену до изражену пролиферативну активност код већине фибросаркома. Аутори су забележили да број митотских фигура код фибросаркома утиче на време преживљавања оболелог пса (Bostock и Dye, 1980).

Градирање фибросаркома, као и других СМТ на бази патохистолошких карактеристика показало се корисном у процени ризика од локалног рецидива и укупног преживљавања, нарочито када се узме у обзир и статус хируршких маргина (Avallone и сар., 2021). Недостатак оваквог система градирања се односи, пре свега на субјективност при интерпретацији резултата, као и варијабилности у резултатима између различитих патолога (Avallone и сар., 2021; Dennis и сар., 2011). Фибросаркоми се морају диференцијално дијагностички разликовати од других тумора насталих пролиферацијом вретенастих ћелија, попут тумора омотача периферних нерава, лејомиосаркома, тумора зида крвног суда и хистиоцитних саркома, за шта је често неопходна примена имунохистохемијске методе бојења (Subramanian и сар., 2018; Gross и сар., 2005).

ЗАКЉУЧАК

На основу трогодишње ретроспективне анализе фибросаркома код паса, може се закључити да ови тумори најчешће припадају средњем степену малигнитета, уз просечну старост оболелих паса од 9,7 година. Добијени резултати потврђују да градирање на основу патохистолошких карактеристика може бити користан прогностички алат, нарочито када се користи у комбинацији са информацијама о хируршким маргинама и клиничком току. Ипак, примена ове врсте класификације фибросаркома мора бити праћена пажљивом проценом

патохистолошких карактеристика узимајући у обзир могуће варијације у вези са субјективношћу приликом анализе од стране патолога. Неопходне су додатне студије које укључују клинички исход, одговор на терапију, као и податке у вези са појавом рецидива и преживљавањем оболелих паса, како би се омогућила прецизнија валидација и стандардизација градације фибросаркома у свакодневној ветеринарској пракси.

Захвалница: Рад је подржан средствима Министарства науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (Уговор број 451-03-136/2025-03/200143).

Изјава о сукобу интереса: Аутори изјављују да не постоји сукоб интереса.

ЛИТЕРАТУРА

- Avallone G., Rasotto R., Chambers J.K., Miller A.D., Behling-Kelly E., Monti P., Berlato D., Valenti P., Roccabianca P. (2021): Review of Histological Grading Systems in Veterinary Medicine. *Veterinary Pathology*, 58(5):809-828. DOI: 10.1177/0300985821999831
- Baba A.I., Cătoi C. (2007): *Comparative Oncology*. The Publishing House of the Romanian Academy, Bucharest (RO). Chapter 5, Mesenchymal Tissue Tumors.
- Baisan R.A., Vulpe V., Lazar M., Pasca S.A. (2018): A rare case of intracardiac fibrosarcoma with myxoid features inducing venous occlusion in a dog: A case report. *BMC Veterinary Research*, 14:392-398. DOI: 10.1186/s12917-018-1735-2
- Bostock D.E., Dye M.T. (1980): Prognosis after surgical excision of canine fibrous connective tissue sarcomas. *Veterinary Pathology*, 17(5):581-588. DOI: 10.1177/030098588001700507
- Bray J.P., Polton G.A., McSporran K.D., Bridges J., Whitbread T.M. (2014): Canine soft tissue sarcoma managed in first opinion practice: outcome in 350 cases. *Veterinary Surgery*, 43(7):774-782. DOI: 10.1111/j.1532-950X.2014.12185.x
- Carneiro M., Quintana C., Andrade I., Lupepsa B., Cruz P., Fonseca L., Pires G. (2020): Fibrossarcoma em cão Rottweiler: relato de caso. *Public Vet*, 14:1-5. DOI: 10.31533/pubvet.v14n5a568.1-5
- Dennis M.M., McSporran K.D., Bacon N.J., Schulman F.Y., Foster R.A., Powers B.E. (2011): Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs. *Veterinary Pathology*, 48(1):73-84. DOI: 10.1177/0300985810388820
- Gardner H., Fidel J., Haldorson G., Dernell W., Wheeler B. (2013): Canine oral fibrosarcomas: a retrospective analysis of 65 cases (1998-2010). *Veterinary and Comparative Oncology*, 13(1):40-47. DOI: 10.1111/vco.12017
- Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J., Affolter V.K. (2005): Follicular tumors. In: *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnoses*. 2nd ed. Blackwell Science Ltd. pp. 604-640. DOI: 10.1002/9780470752487.ch23
-

- Hendrick M.J. (2017): Mesenchymal Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: Meuten DJ (ed): *Tumors in Domestic Animals*, 5th ed. John Wiley & Sons Inc.; pp. 142-175. DOI: 10.1002/9781119181200.ch5
- Kalkanov I.I., Nedev V.S. (2024): Fibrosarcoma in a dog - a case report. *Tradition and Modernity in Veterinary Medicine*, 9(1):88-93.
- Kuntz C.A., Dernell W.S., Powers B.E., Devitt C., Straw R.C., Withrow S.J. (1997): Prognostic factors for surgical treatment of soft-tissue sarcomas in dogs: 75 cases (1986-1996), *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 211(9):1147-1151.
- Magalhães G.M., Santilli J., Calazans S.G., Nishimura L.T., de Amorim Cerejo S., Dias F.G.G. (2015): Fibrossarcoma primário em intestino delgado de cão - Relato de caso. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 37(2):145-148.
- McSporran K.D. (2009): Histologic grade predicts recurrence for marginally excised canine subcutaneous soft tissue sarcomas. *Veterinary Pathology*, 46:928-933. DOI: 10.1354/vp.08-VP-0277-M-FL
- Nicole P., Ehrhart K. (2020): Timothy M. Fan, in *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 234-342.
- Simon D., Ruslander D.M., Rassnick K.M., Wood C.A., Frimberger A.E., Cotter S.M., King N.W., Moore A.S. (2007): Orthovoltage radiation and weekly low dose of doxorubicin for the treatment of incompletely excised soft-tissue sarcomas in 39 dogs. *Veterinary Record*, 160:312-326. DOI: 10.1136/vr.160.10.321
- Subramanian S., Vairamuthu S., Natesan P., George R., Vijayarani K., Marudhamuthu G. (2018): Histopathological and Immunohistochemical Diagnosis of Canine Fibrosarcoma. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 7:1376-1379. DOI: 10.20546/ijcmas.2018.706.162
-