
PEHMYTKUDOSSARKOOMAT KOIRILLA

KIRJALLISUUSKATSAUS

Henna Nuorti

Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma

Kliinisen hevos- ja pienlääketieteen osasto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Helsingin yliopisto

2020



Tiedekunta - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliininen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare – Author Henna Nuorti			
Työn nimi - Arbetets titel – Title Pehmytkudossarkoomat koirilla - kirjallisuuskatsaus			
Oppiaine - Läroämne – Subject Pieneläinkirurgia			
Työn laji - Arbetets art – Level Lisensiaatin tutkielma		Aika - Datum – Month and year Toukokuu 2020	Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages 56
Tiivistelmä - Referat – Abstract			
<p>Pehmytkudossarkoomat kuuluvat yleisimpiin koirien ihon ja ihonalaiskudoksen kasvaimiin. Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan koirien pehmytkudossarkoomien esiintyvyyttä, kliinistä kuvaa, patologiaa, diagnostiikkaa, hoitoa ja ennustetta.</p> <p>Pehmytkudossarkoomat ovat mesenkymaalista kudoksesta peräisin olevia pahanlaatuisia kasvaimia. Ne luokitellaan alkuperänsä mukaan fibrosarkoomiin, perifeerisiin hermotuppikasvaimiin, verisuonten seinämsolujen kasvaimiin, myksosarkoomiin, liposarkoomiin, erilaistumattomiin sarkoomiin, leiomyosarkoomiin ja rhabdomyosarkoomiin. Pehmytkudossarkoomien taustalla olevia tekijöitä ei täysin tunneta, mutta esimerkiksi säteily, ihovaurio, krooninen tulehdus, rokotus tai vierasesine voi johtaa niiden muodostumiseen.</p> <p>Pehmytkudossarkoomat ovat tyypillisesti yksittäisiä, kiinteitä ja alla oleviin kudoksiin kiinnittyneitä, eivätkä yleensä aiheuta kliinisiä oireita. Niitä esiintyy tavallisesti vanhemmilla koirilla. Sytologinen näyte on harvoin diagnostinen, joten ennen leikkausta on suositeltavaa ottaa koepala. Histologisessa tutkimuksessa saadaan tietoa kasvaimen pahanlaatuisuusasteesta, alatyypistä, kasvutavasta sekä leikkauksen jälkeen myös poistomarginaalien puhtaudesta. Pehmytkudossarkoomat ovat tyypillisesti kasvutavaltaan invasiivisia, ja niitä ympäröi valespatsas.</p> <p>Pehmytkudossarkoomat luokitellaan pahanlaatuisuusasteen I, II ja III kasvaimiin. Pahanlaatuisuusasteen III, suurikokoisille tai tunnustellen vaikeasti rajattaville kasvaimille suositellaan jatkotutkimuksia kasvaimen levinneisyyden kartoittamiseksi ja kirurgian suunnittelemiseksi. Pahanlaatuisuusasteen III kasvaimet lähettävät etäpesäkkeitä noin 22-44 % tapauksista. Sen sijaan pahanlaatuisuusasteen I kasvaimista noin 7-13 % ja pahanlaatuisuusasteen II kasvaimista noin 7-33 % lähettää etäpesäkkeitä. Etäpesäkkeiden ja muiden sairauksien poissulkemiseksi suositellaan verinäytteitä, näytteitä paikallisista imusolmukkeista sekä rintaontelon röntgenkuvauksta ja vatsaontelon ultraäänitutkimusta. Tietokonetomografia- ja magneettikuvausta voidaan käyttää paikallisen levinneisyyden kartoittamiseen sekä etäpesäkkeiden poissulkemiseen.</p> <p>Kirurginen poisto on pehmytkudossarkoomien ensisijainen hoito. Kasvaimen poistossa otetaan vähintään 2-3 cm sivumarginaalit ja vähintään yksi lihaskalvo kasvaimen alta. Leikkauksiin ja haavan sulkua suunnitellaan ihon venyvyyden mukaan. Voimakasta haavajännitettä voidaan helpottaa esimerkiksi kävelevillä ompeleilla, patjaompeleilla tai apuviilloilla. Haavan sulkemiseen voidaan käyttää myös ihosiirrettä.</p> <p>Adjuvanttihoitot ovat leikkauksen jälkeen annettavia liittämissä hoitoja ja niitä suositellaan, jos kasvain on pahanlaatuisuusasteen III pehmytkudossarkooma, se on lähettänyt etäpesäkkeitä tai sitä ei saada poistettua puhtailla marginaaleilla. Tutkimuksissa tehokkain adjuvanttihoito on ollut sädehoito, mutta sitä ei ole saatavilla Suomessa. Myös jatkuvan solusalpaajahoidon ja sähköimpulssisolusalpaajahoidon on osoitettu ehkäisevän pehmytkudossarkoomien uusiutumista ja leviämistä.</p> <p>Pehmytkudossarkoomien ennuste on yleisesti hyvä ja niiden uusiutumis- ja etäpesäkeriski pieni. Merkittävimpiä uusiutumisriskiin vaikuttavia tekijöitä ovat kasvaimen pahanlaatuisuusaste ja poistomarginaalien puhtaus. Tutkimuksissa erityisesti pahanlaatuisuusasteen I ja II pehmytkudossarkoomat eivät ole uusiutuneet usean seuranta vuoden jälkeen, vaikka ne olisi poistettu kapeilla marginaaleilla. Lisäksi iäkkäät koirat lopetetaan usein muun syyn vuoksi ennen kasvaimen uusiutumista tai leviämistä.</p> <p>Pehmytkudossarkoomista löytyy koirilla lähinnä retrospektiivisiä tutkimuksia, ja esimerkiksi eri adjuvanttihoitojen tehosta löytyy vain vähän ajantasaista tutkimustietoa. Lisäksi tarvittaisiin prospektiivisiä tutkimuksia muun muassa poistomarginaalien laajuuden ja eri alatyypin merkityksestä pehmytkudossarkoomien ennusteeseen.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords kasvain, kirurgia, koira, pehmytkudossarkooma			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s) Työn johtaja: Outi Vapaavuori, pieneläinkirurgian professori Työn ohjaaja: Nina Peltokallio, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri			

1 JOHDANTO	1
2 PEHMYTKUDOSSARKOOMIEN LUOKITTELU	2
2.1 Fibrosarkooma	2
2.2 Perifeerinen hermotuppikasvain.....	3
2.3 Verisuonten seinämien pehmytkudoskasvaimet.....	3
2.4 Myksosarkooma.....	4
2.5 Liposarkooma	4
2.6 Erilaistumaton sarkooma	5
2.7 Muut pehmytkudossarkoomat	5
2.7.1 Leiomyosarkooma	5
2.7.2 Rhabdomyosarkooma	6
3 ESIINTYVYYS	7
4 ETIOLOGIA JA PATOGENEESI	8
4.1 Etiologia.....	8
4.2 Geeni- ja molekyyli-tason muutokset.....	8
4.3 Solutason muutokset	10
4.4 Kasvaimen leviäminen	10
5 DIAGNOOSI	12
5.1 Esitiedot ja kliininen yleistutkimus.....	12
5.2 Sytologinen tutkimus.....	13
5.3 Histologinen tutkimus	13
5.3.1 Pahanlaatuisuusluokitus	14
5.3.2 Alatyypit	16
5.3.3 Kasvutapa.....	17
5.4 Levinneisyyskartoitus ja kirurgian suunnittelu	17
5.4.1 Verinäytteet.....	18
5.4.2 Paikallisten imusolmukkeiden tutkiminen	18
5.4.3 Diagnostinen kuvantaminen	18
5.4.3.1 Rintaontelon röntgenkuvaus ja vatsaontelon ultraäänitutkimus.....	19
5.4.3.2 Tietokonetomografia	19
5.4.3.3 Magneettikuvaus	20
6 HOITO	21
6.1 Kirurginen poisto	21
6.1.1 Leikkausmarginaalit	21
6.1.2 Leikkaustekniikka	22
6.1.3 Laaja poisto ilman primaaria sulkua	26

6.1.4 Amputaatio.....	29
6.1.5 Poistomarginaalien puhtaus	29
6.2 Välitön uusintapoisto	30
6.3 Adjuvanttihoidot	31
6.3.1 Solusalpajahoito.....	31
6.3.2 Sähköimpulssisolusalpajahoito	34
6.3.3 Sädehoito	35
6.4 Muu tukihoito	36
7 ENNUSTE	37
7.1 Kasvaimen uusiutuminen	37
7.2 Etäpesäkkeet	38
7.3 Ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä	39
8 POHDINTA	41
9 LÄHDELUETTELO.....	44

1 JOHDANTO

Pehmytkudossarkoomat (soft tissue sarcomas, STS) ovat mesenkymaalaisesta sidekudoksesta peräisin olevia pahanlaatuisia kasvaimia, joiden histologinen ja biologinen käyttäytyminen on keskenään samankaltaista. Koirilla ne voivat esiintyä missä vain elimistössä, mutta sijaitsevat tyypillisesti ihossa tai ihonalaiskudoksessa, yleisimmin raajojen tai pään alueella (katsauksessa Bray 2016, katsauksessa Hohenhaus ym. 2016). Pehmytkudossarkoomat kattavat noin 7-15 % kaikista koirien ihon ja ihonalaiskudoksen kasvaimista (teoksessa Nimwegen ja Kirpenstejn 2018). Tyypillisesti ne ovat hitaasti kasvavia, paikallisesti invasiivisia, eivätkä lähetä herkästi etäpesäkkeitä (katsauksessa Bray 2016, katsauksessa Hohenhaus ym. 2016). Pehmytkudossarkoomat luokitellaan kuten ihmisten vastaavat kasvaimet (Boerkamp ym. 2016), ja niihin kuuluvat fibrosarkooma, perifeerinen hermotuppikasvain, verisuonten seinämien pehmytkudoskasvaimet, myksosarkooma, liposarkooma, erilaistumaton sarkooma, leiomyosarkooma ja rhabdomyosarkooma (McKnight ym. 2000). Sen sijaan hemangiosarkooma, histiosyyttinen sarkooma, osteosarkooma, synoviaalisolusarkooma ja maligni melanooma ryhmitellään erikseen, sillä ne käyttäytyvät hyvin eri tavalla. Lähteestä riippuen myös leiomyosarkooma, rhabdomyosarkooma ja suun alueen fibrosarkooma saatetaan jättää pois pehmytkudossarkoomista (katsauksessa Dennis ym. 2011, katsauksessa Hohenhaus ym. 2016). Tässä kirjallisuuskatsauksessa keskitytään koirilla yleisimpiin esiintyviin pehmytkudossarkoomiin. Tarkastelun kohteena ovat erityisesti pehmytkudossarkoomien esiintyvyys, kliininen kuva, patologia, diagnostiikka, hoito ja ennuste.

2 PEHMYTKUDOSSARKOOMIEN LUOKITTELU

2.1 Fibrosarkooma

Fibrosarkoomat ovat peräisin soluväliainetta ja kollageenia muodostavista sidekudossoluista eli fibroblasteista (teoksessa Liptak ja Forrest 2013). Ne koostuvat sidekudoksesta, kuolioituneesta kudoksesta eli nekroosista ja verenvuodosta. Fibrosarkoomat ovat paikallisesti invasiivisia, mutta ne voivat vale- eli pseudokapselista johtuen näyttää selkeärajaisilta. Valekapseli ei kuitenkaan todellisuudessa rajaa kasvainta tai estä sen infiltraatiota ympäröiviin kudoksiin (katsauksessa Walker ym. 2011).

Koirilla fibrosarkoomat ovat melko harvinaisia. Ne esiintyvät tyypillisesti ihossa, ihonalaiskudoksessa tai suuontelossa. Kissoilla fibrosarkoomat ovat toiseksi yleisimpiä ihokasvaimia (Vascellari ym. 2003). Kissoilla fibrosarkoomia voi kehittyä injektioipaikkaan, jolloin niitä kutsutaan injektioipaikan sarkoomiksi. Myös koirilla on kuvattu tapauksia, joissa rokotuskohtaan tai mikrosirun asettamispaikkaan on kehittynyt fibrosarkooma. Nämä fibrosarkoomat ovat muistuttaneet histologisesti ja biologisesti kissojen vastaavia kasvaimia (Vascellari ym. 2003, Vascellari ym. 2006). Hyvänlaatuisemmat fibrosarkoomat eivät yleensä lähetä etäpesäkkeitä, mutta pahanlaatuisemmat kasvaimet voivat lähettää etäpesäkkeitä tyypillisesti verenkierron välityksellä esimerkiksi keuhkoihin, maksaan, luuhun, aivoihin ja muualle ihoon (teoksessa Nimwegen ja Kirpensteijn 2018).

Suun alueen fibrosarkoomat muodostavat oman alaryhmänsä. Histologisesti suun alueen fibrosarkoomat luokitellaan usein alemman pahanlaatuisuusasteen kasvaimiksi, mutta biologisesti ne ovat hyvin pahanlaatuisia, kasvavat melko suuriksi ja voivat tunkeutua muun muassa luuhun (katsauksessa Rassnick 2003, teoksessa Liptak ja Forrest 2013). Histologisessa tutkimuksessa ne voivat sekoittaa muihin suun alueen muutoksiin, kuten fibroomiin, krooniseen tulehdukseen tai muihin pahanlaatuisiin kasvaimiin, jolloin tarkkaan diagnosointiin tarvitaan immunohistokemiallista värjäystä (katsauksessa Rassnick 2003, katsauksessa Martano ym. 2018). Poikkeavan käytöksensä ja huonon ennusteensa vuoksi suun alueen fibrosarkoomia ei aina luokitella pehmytkudossarkoomiin (katsauksessa Dennis ym. 2011, teoksessa Nimwegen ja Kirpensteijn 2018).

2.2 Perifeerinen hermotuppikasvain

Perifeerinen hermotuppikasvain (peripheral nerve sheath tumor, PNST) on koirilla harvinainen pehmytkudossarkooma, joka on peräisin ääreishervoja ympäröivistä Schwannin soluista tai fibroblasteista, tai muista ääreishervoja ympäröivistä soluista (Gaitero ym. 2008, Suzuki ym. 2014, Silva ym. 2017). Ihmisillä perifeeriset hermotuppikasvaimet voidaan luokitella useisiin eri alatyyppeihin niiden histologisen kuvan perusteella, mutta koirilla ne luokitellaan vain kahteen muotoon, hyvänlaatuisen (benign PNST, BPNST) ja pahanlaatuisen (malign PNST, MPNST) (Suzuki ym. 2014, Silva ym. 2017).

Perifeeriset hermotuppikasvaimet esiintyvät yleensä ääreishervojen alueella muodostaen ihoon kasvaimen, joka tunkeutuu kiinteästi ihonalaiskudokseen (teoksessa Nimwegen ja Kirpensteijn 2018). Tyypillisesti ne kasvavat toispuoleisesti ja ovat lähtöisin selkäydinhermoista tai hartiapunoksesta (*Plexus brachialis*). Ne voivat sijaita myös lanneristikimpun (*Plexus lumbosacralis*), ääreishervojen, rintakehän, raajojen alaosien tai sisäelinten alueella (Silva ym. 2017).

2.3 Verisuonten seinämien pehmytkudoskasvaimet

Verisuonten seinämien pehmytkudoskasvaimet (perivascular wall tumor, PVWT) muodostuvat verisuonten seinämien soluista, lukuun ottamatta sisintä kerrosta eli endoteeliä. Aiemmin verisuonten seinämien pehmytkudoskasvaimia kutsuttiin hemangioperisytoomiksi, mutta nykyään nämä luokitellaan verisuonten seinämien pehmytkudoskasvainten yhdeksi alatyypiksi (Avallone ym. 2007, Stefanello ym. 2011). Muita alatyyppejä ovat myoperisytooma, angioliomyosarkooma, angioliomyooma, angiomyofibrooma, angiomyofibroblastooma ja perivaskulaarinen myooma. Eri alatyypit voidaan erottaa toisistaan immunohistokemiallisella värjäyksellä (Avallone ym. 2007). Hemangioperisytoomat ovat peräisin hiussuonia ympäröivistä soluista ja myoperisytoomat verisuonia ympäröivistä sileälihassoluista eli myoperisytyteistä, joita on pienissä valtimoissa ja laskimoissa (Avallone ym. 2007).

Verisuonten seinämien pehmytkudoskasvaimia esiintyy useimmiten raajojen alaosissa, kuten kyynärpäähän ja polven alueella sekä näiden alapuolella. Ne ovat hitaasti kasvavia ja vähemmän invasiivisia ja aggressiivisia kuin muut pehmytkudossarkoomat (teoksessa Nimwegen ja Kirpensteijn 2018). Avallone ym. (2007) totesivat tutkimuksessaan, että hemangioperisytooma ei välttämättä ole yhtä yleinen verisuonten seinämän pehmytkudoskasvaimen alatyypiksi kuin

aiemmin on uskottu. Tutkimuksessa yleisempiä löydöksiä olivat vaskulaarinen myooma ja myoperisytooma.

2.4 Myksosarkooma

Fibrosarkoomien lisäksi myös myksosarkoomat, toiselta nimeltään myksofibrosarkoomat, ovat fibroblastista alkuperää. Ne sisältävät runsaasti limamaista soluväliainetta, joka koostuu pääasiassa mukopolysakkarideista, glykosaminoglykaaneista ja albumiinista (Iwaki ym. 2019). Myksosarkoomat sijaitsevat tyypillisesti rintakehän ja raajojen alueella, mutta niitä on tavattu myös pernassa, sydämessä, silmissä, aivoissa, selkärangan alueella, keuhkoissa ja leukanivelessä (Iwaki ym. 2019). Myksosarkoomat kasvavat aggressiivisesti ja tunkeutuvat ympäröiviin kudoksiin (teoksessa Nimwegen ja Kirpensteijn 2018). Ne ovat koirilla hyvin harvinaisia ja niistä on vain vähän julkaistua tutkimustietoa (Iwaki ym. 2019). Joitakin tapauselostuksia on julkaistu esimerkiksi silmänsisäisistä (Campos ym. 2015) ja sydämessä sijaitsevista (Beal ym. 2014, Karlin ym. 2018) myksosarkoomista.

2.5 Liposarkooma

Liposarkoomat koostuvat pahanlaatuisista rasvasoluista ja erilaistumattomasta sidekudoksesta. Useimmiten ne sijaitsevat ihossa tai ihonalaiskudoksessa, mutta voivat esiintyä myös ruumiinonteloissa (tyypillisesti maksassa tai keuhkoissa) tai luuytimessä (Baez ym. 2004, teoksessa Ryan ym. 2012). Histologisten tutkimusten perusteella liposarkoomien ajatellaan saavan alkunsa erilaistumattomista rasvasolujen esiasteista. Lipooma ja infiltroiva lipooma ovat rasvasoluperäisten kasvainten hyvänlaatuisia muotoja, eikä niitä voida makroskooppisesti erottaa liposarkoomista. Lipooma tai infiltroiva lipooma ei tiettävästi muutu pahanlaatuisiksi liposarkoomaksi tai liposarkooma kehity edeltävästä lipoomasta (Spoldi ym. 2017).

Liposarkoomat jaetaan viiteen alatyyppiin: hyvin erilaistunut (well-differentiated liposarcoma, WDL), erilaistumaton (dedifferentiated, DDL), myksoidinen (myxoid liposarcoma, MLS), pyörösoluinen (round cell liposarcoma, RCL) ja pleomorfinen (pleomorphic liposarcoma, PLS) liposarkooma (Fuerst ym. 2017, katsauksessa Yang ym. 2020). Näistä hyvin erilaistunut ja erilaistumaton liposarkooma ovat ihmisillä yleisimpiä liposarkooman muotoja ja muistuttavat histologisesti normaalia rasvakudosta. Hyvin erilaistunut liposarkooma on vähemmän invasiivinen, eikä yleensä lähetä etäpesäkkeitä. Se voi muuttua erilaistumattomaksi muodoksi, jolla on suurempi uusiutumis- ja etäpesäkeriski. Myksoidiset, pyörösoluiset ja pleomorfiset

liposarkoomat ovat huomattavasti invasiivisempia ja niiden ennuste on huonompi (katsauksessa Yang ym. 2020). Koirilla tehdyissä tutkimuksissa yleisimpiä alatyyppejä ovat olleet hyvin erilaistunut ja pleomorfinen liposarkooma. Koirilla liposarkooman histologisella alatyypillä ei kuitenkaan ole todettu olevan merkittävää vaikutusta kliiniseen kuvaan tai ennusteeseen, kuten ihmisillä (Baez ym. 2004, Fuerst ym. 2017).

Koirilla liposarkoomat ovat melko harvinaisia (Baez ym. 2004, Spoldi ym. 2017). Invasiivisina kasvaimina ne tunkeutuvat viereiseen lihaskudokseen, mutta voivat infiltroitua myös luuhun ja rustoon. Liposarkoomat lähettävät vain harvoin etäpesäkkeitä, tyypillisesti keuhkoihin, sisäelimiin ja luihin (Fuerst ym. 2017). Liposarkoomissa on usein vähemmän rasvakudosta kuin lipoomissa, ja ne voivat sisältää kalkkeutumia (Fuerst ym. 2017).

2.6 Erilaistumaton sarkooma

Erilaistumattomiin sarkoomiin luokitellaan pehmytkudossarkoomat, joista ei voida erottaa tiettyä solulinjaa kasvaimen sisältämien solujen ollessa liian erilaistumattomia (teoksessa Fletcher ym. 2013, Boerkamp ym. 2016). Erilaistumattomat sarkoomat luokitellaan sukkulasoluisiksi, pleomorfisiksi, pyörösoluisiksi, epitelioidisiksi ja muiksi erilaistumattomiksi sarkoomiksi (teoksessa Fletcher ym. 2013). Koirilla erilaistumattomat sarkoomat luokitellaan todennäköisemmin pahanlaatuisemmiksi kuin muut alatyypit (Ettinger ym. 2006). Ihmisillä kasvain esiintyy tyypillisesti raajoissa, vatsakalvontakaisesti eli retroperitoneaalisesti tai pään ja kaulan alueella. Ihmisillä erilaistumattomia sarkoomia esiintyy enemmän miehillä (katsauksessa Walker ym. 2011), ja ne ovat yleisin sädehoidon seurauksena kehittyvä sarkooma (katsauksessa Walker ym. 2011, teoksessa Fletcher ym. 2013).

2.7 Muut pehmytkudossarkoomat

2.7.1 Leiomyosarkooma

Leiomyosarkoomat ovat sileälihassoluista peräisin olevia pehmytkudossarkoomia ja sijaitsevat tyypillisimmin ruuansulatuskanavassa, erityisesti tyhjäsuolella ja umpisuolella. Koirilla leiomyosarkoomat ovat toiseksi yleisimpiä ohutsuolen kasvaimia (Linden ym. 2019). Lisäksi niitä voi esiintyä pernassa, maksassa, virtsa- ja lisääntymiselimissä, retroperitoneaalisesti, verisuonten seinämissä ja ihonalaiskudoksessa. Etäpesäkeriski vaihtelee sijainnin mukaan. Erityisesti maksan leiomyosarkoomat lähettävät todennäköisemmin etäpesäkkeitä ja niillä on

myös huonompi ennuste. Leiomyosarkoomat lähettävät etäpesäkkeitä tyypillisesti paikallisiin imusolmukkeisiin, suoliliepeeseen ja maksaan (teoksessa Liptak ja Forrest 2013).

2.7.2 Rhabdomyosarkooma

Rhabdomyosarkoomat ovat peräisin luustolihasoluista tai niiden esiasteista. Ne ovat paikallisesti invasiivisia ja sijaitsevat tyypillisesti kielessä, nielussa, sydänlihaksessa tai virtsarakossa. Rhabdomyosarkoomat voidaan histologisesti luokitella embryonaaliseen, botryoidiseen, alveolaariseen ja pleomorfiseen muotoon, joiden erottelu vaatii immunohistokemiallisen värjäyksen. Ihmisillä erityisesti raajojen alueen rhabdomyosarkoomat lähettävät herkästi etäpesäkkeitä, tyypillisesti keuhkoihin, imusolmukkeisiin ja luuytimeen. Koirilla rhabdomyosarkoomat ovat hyvin harvinaisia eivätkä lähetä yhtä herkästi etäpesäkkeitä kuin ihmisillä (teoksessa Liptak ja Forrest 2013). Rhabdomyosarkoomat ovat huomattavasti pahanlaatuisempia ja huonompiennusteisia kuin muut pehmytkudossarkoomat, minkä vuoksi niitä ei luokitella saman pahanlaatuisuusasteikon mukaan (LaDouceur ym. 2017).

3 ESIINTYVYYS

Pehmytkudossarkoomat ovat syöttösolukasvainten ohella yleisimpiä koirien ihon pahanlaatuisia kasvaimia (Brønden ym. 2010) ja ne ovat koirilla tavallisempia kuin ihmisillä (Milne ym. 2004). Niiden esiintyvyys koirilla vaihtelee 7-9 %:sta 15 %:iin kaikista ihon ja ihonalaiskudoksen kasvaimista (teoksessa Ryan ym. 2012, katsauksessa Bray 2016). Brønden ym. (2010) kokosivat tutkimuksensa katsausosassa yleisimpien ihon hyvän- ja pahanlaatuisten kasvainten esiintyvyyttä eri maissa. Artikkelin mukaan pehmytkudossarkoomien esiintyvyys vaihteli 3-14 % kaikista ihon kasvaimista ja 10-28 % kaikista ihon pahanlaatuisista kasvaimista.

Fibrosarkooma on koirilla yleisin pehmytkudossarkooma. Noin 4-8 % kaikista koirien ihokasvaimista on fibrosarkoomia. Verisuonten seinämien pehmytkudoskasvaimien esiintyvyys koirilla on noin 2-7 %, perifeeristen hermotuppikasvainten noin 0,5-2 % ja liposarkoomien alle 0,5-1 % (teoksessa Nimwegen ja Kirpensteijn 2018).

Tyypillisimmin pehmytkudossarkoomia esiintyy vanhemmilla, keski-ikältään noin 10-vuotiailla koirilla. Esiintymisikä vaihtelee 5-17 vuoden välillä (teoksessa Nimwegen ja Kirpensteijn 2018). Kasvainriski kasvaa kuuden ikävuoden jälkeen ja saavuttaa huippunsa 9-10 vuoden iässä (Dobson ym. 2002). Yleisesti pahanlaatuisia kasvaimia diagnosoidaan vanhemmalla iällä enemmän kuin hyvänlaatuisia kasvaimia (Boerkamp ym. 2014). Tutkimuksissa ei ole todettu sukupuoli- tai rotualttiutta, mutta pehmytkudossarkoomat ovat yleisempiä keski- ja suurikokoisten rotujen edustajilla (teoksessa Ryan ym. 2012). Kultaisilla noutajilla on kuitenkin todettu esiintyvän muita rotuja enemmän kasvaimia, ja ne ovat mahdollisesti myös alttiimpia pehmytkudossarkoomille sekä joillekin muille kasvaintyypeille (Boerkamp ym. 2014).

4 ETIOLOGIA JA PATOGENEESI

4.1 Etiologia

Pehmytkudossarkoomien taustalla voi olla useita eri tekijöitä, kuten altistuminen säteilylle, iho- ja ihonalaiskudoksen vaurio, krooninen tulehdus, virus- tai parasiittitartunta, mikrosiru, rokotus, vierasesine tai injektio (katsauksessa Bray 2016, teoksessa McEntee 2017). Vaurio-, vierasesine- tai injektiokohtaan kehittyy krooninen tulehdusreaktio, mikä johtaa kasvaimen kehittymiseen. Esimerkiksi kissojen injektioapaikan sarkoomissa rokotteen apuaineiden, vaikuttavan aineen tai molempien ajatellaan aiheuttavan sidekudossolujen lisääntymisen (Vascellari ym. 2003). Koirien pehmytkudossarkoomien kehittymisen taustalla olevia geneettisiä tai biokemiallisia tekijöitä ei kuitenkaan tunneta tarkasti (katsauksessa Bray 2016, teoksessa McEntee 2017).

4.2 Geeni- ja molekyyli-tason muutokset

Pehmytkudossarkoomien ja muiden kasvainten syntymekanismit ovat koirilla samankaltaisia kuin ihmisillä. Tyypillisesti kasvainten taustalla on solujen perimässä tapahtuvia kromosomi- tai geenitaso-n muutoksia (Milne ym. 2004). Kromosomitason muutoksia ovat muun muassa yhden tai useamman emäksen häviämä, kromosomin esiintyminen kolminkertaisena ja kromosomin osan siirtymä toiseen kromosomiin. Muutoksia voi esiintyä yhdessä tai useammassa kromosomissa (Sargan ym. 2005). Telomeerit ovat kromosomien päissä olevia vaihtelevan pituisia DNA-pätkiä, jotka koostuvat toistuvasta kuuden nukleotidin jaksosta (TTAGGG). Normaalisssa somaattisessa solussa ne lyhenevät jokaisessa solunjakautumisessa. Kun telomeerit ovat liian lyhyitä, solu kuolee (Kreilmeier ym. 2017, teoksessa Miller ja Zachary 2017). Kasvainten kehittämisessä aktivoituvat telomeereja ylläpitävät mekanismit (telomere maintenance mechanisms, TMMs), joita ihmisillä on löydetty kaksi. Näitä ovat telomeraasin aktivoituminen ja vaihtoehtoinen telomeerien piteneminen (alternative lengthening of telomeres, ALT), kuten kromosomien ulkopuolisen DNA:n liittyminen kromosomiin (Kreilmeier ym. 2017). Myös koirien kasvaimissa on todettu telomeraasin aktiivisuutta. Kreilmeier ym. (2017) osoittivat tutkimuksessaan, että koirien pahanlaatuisissa sarkoomissa esiintyy lisäksi vaihtoehtoista telomeerien pitenemistä.

Geenitasolla muutoksia on havaittu useassa eri geenissä. Tyypillisimmin mutaatioita esiintyy solun liiallista kasvua rajoittavissa geneeissä, syöpägeneeissä ja muissa säätelygeneeissä. Muita geeni- ja molekyyli-tason muutoksia ovat perimästä riippumattomat muutokset sekä häiriöt

DNA-korjauksessa (teoksessa Newkirk ym. 2017). Yleisin kasvainten kehittymiseen liittyvä geenimuutos sekä ihmisillä että eläimillä on mutaatio p53-geenissä. p53 on tärkeä solun kasvua rajoittava geeni, joka muun muassa säätelee solusykliä ja useiden geenien ilmentymistä sekä käynnistää ohjelmoidun solukuoleman eli apoptoosin DNA-vaurion jälkeen. Mutaatio p53-geenissä johtaa hallitsemattomaan solunjakautumiseen ja DNA-muutosten kertymiseen (Nasir ym. 2001, teoksessa Newkirk ym. 2017). Nasir ym. (2001) tutkimuksessa noin 20 %:ssa tutkituista pehmytkudossarkoomista todettiin p53-mutaatioita. Yleisimmät pehmytkudossarkoomatyypit, joissa oli p53-mutaatioita, olivat pahanlaatuinen perifeerinen hermotuppikasvain ja leiomyosarkooma.

Esisyöpägeenit säätelevät solujen jakautumista ja erilaistumista. Kasvainten kehittyessä ne yli-ilmentyvät, mutatoituvat tai monistuvat, jolloin niitä kutsutaan syöpägeneiksi. Esisyöpägenejä ovat esimerkiksi *ras*-geenit, joiden koodaamat RAS-proteiinit osallistuvat solunjakautumista tehostavaan viestintään (teoksessa Newkirk ym. 2017). Toinen tutkittu esisyöpägeeni on *mdm2*, joka estää p53-geenin lukemista ja osallistuu p53-proteiinin hajottamiseen. Kun *mdm2*-geeni monistuu, se muuttuu syöpägeneiksi. Ihmisillä noin 7 %:ssa kasvaimista *mdm2* on monistunut, ja eniten monistunutta *mdm2*-geeniä on pehmytkudossarkoomissa (noin 20 %:ssa tapauksista) (Nasir ym. 2001). Nasir ym. (2001) osoittivat tutkimuksessaan, että myös koirien pehmytkudossarkoomissa *mdm2*-geeni voi olla monistunut (tutkimuksessa noin 11 %:ssa tapauksista).

Kasvainten kehittymiseen liittyy myös joidenkin kasvutekijöiden ilmentymisen muutokset. Sargan ym. (2005) värjäisivät tutkimuksessaan kahden koiran fibrosarkoomien kromosomiston ja totesivat polymeerasiketjureaktio-menetelmällä (polymerase chain reaction, PCR) muutoksia kasvutekijän TGF- β 1- (transforming growth factor - β 1) reseptoria (*TGFBR1*) tuottavassa geenissä. TGF- β 1 muun muassa säätelee solun kasvua, jakautumista, erilaistumista ja ohjelmoitua solukuolemaa. Muutoksen seurauksena reseptoria ilmennetään vähemmän. Tutkimuksissa *TGFBR1*:n ilmenemisen vähenemistä on todettu useissa eri kasvaintyypeissä, kuten karsinoomissa ja sarkoomissa. Myöhemmässä vaiheessa TGF- β edistää fibroblastien erilaistumista myofibroblasteiksi, ja sen vaikutus muuttuu kasvaimen kehittymistä tukevaksi (katsauksessa Beacham ja Cukierman 2005). Eri kasvutekijöiden ilmeneminen voi vaihdella eri pehmytkudossarkoomatyypeissä. Esimerkiksi liposarkoomat ilmentävät enemmän FGF- (fibroblastic growth factor) ja PDGF- (platelet derived growth factor) kasvutekijöitä ja niiden reseptoreita kuin muita kasvutekijöitä (Avallone ym. 2017).

4.3 Solutason muutokset

Kasvaimen kehittyessä pahanlaatuisiksi tärkeässä osassa on kasvaimia ympäröivän kudoksen eli strooman muutokset. Strooma koostuu sidekudoksesta, verisuonista, soluväliainetta (extracellular matrix, ECM) tuottavista fibroblasteista sekä immuunijärjestelmän soluista (teoksessa Newkirk ym. 2017). Terveessä kudoksessa fibroblastit ylläpitävät kudoksen normaalia tasapainoa. Kudonvauriossa stroomassa tapahtuu muutoksia, jolloin strooman solut alkavat jakautua ja erilaistua sekä tuottaa erilaisia kasvutekijöitä ja välittäjäaineita. Vaurion korjaututtua kudos palaa takaisin tasapainoon, kun fibroblastit rajoittavat solujen jakautumista ja erilaistumista. Kasvaimessa fibroblastien rajoittavat säätelymekanismit ovat häiriintyneet, mikä johtaa kasvainkehitystä edistäviin muutoksiin. Hyvänlaatuisissa muutoksissa kasvaimen kehittyminen voi pysähtyä, jos strooma ei muutu kasvainsolujen kasvua tukevaksi ympäristöksi (katsauksessa Beacham ja Cukierman 2005).

Kun kasvainsolut alkavat lisääntyä, ne tuottavat erilaisia kasvutekijöitä, kuten TGF- β (transforming growth factor β), bFGF (basic fibroblastic growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor) ja VEGF (vascular endothelial growth factor). Kasvutekijät aiheuttavat fibroblastien aktivoitumisen ja erilaistumisen myofibroblasteiksi, jotka alkavat jakautua ja tuottaa soluväliainetta. Lisäksi myofibroblastit tuottavat kasvutekijöitä, jotka edistävät kasvainsolujen lisääntymistä ja levittäytymistä (katsauksessa Beacham ja Cukierman 2005). Kasvutekijöistä esimerkiksi VEGF ja FGF lisäävät verisuonimuodostusta kasvainkudokseen (teoksessa Newkirk ym. 2017). Mitä pidemmälle kasvain kehittyy ja mitä pahanlaatuisemmaksi se muuttuu, sitä riippumattommaksi se tulee ympäröivästä kudoksesta (katsauksessa Beacham ja Cukierman 2005).

4.4 Kasvaimen leviäminen

Pehmytkudossarkoomat muodostavat tyypillisesti valekapselin (teoksessa Ryan ym. 2012). Valekapseli koostuu pakkautuneista kasvainsoluista ja reaktiivisesta side- ja verisuonikudoksesta (Bacon ym. 2007). Lisäksi seassa voi olla rasvakudosta, verisuonia ja hermoja, ja valekapseliin voi olla kiinnittyneenä kasvainsoluja (Stone ym. 2018). Koska kasvaimen ympärillä ei ole oikeaa kapselia, se voi infiltroitua lihaskalvokerrokseen ja niiden läpi muodostaen sormimaisia ulokkeita (teoksessa Nimwegen ja Kirpensteijn 2018). Ulokemaisesta leviämisestä johtuen kasvaimen reunat on vaikea arvioida tunnustellen. Tämän

vuoksi sen koko usein aliarvioidaan kliinisessä yleistutkimuksessa (teoksessa Ryan ym. 2012). Valekapseli vaikeuttaa kasvaimen reunojen arviointia myös histologisesti (Bacon ym. 2007).

Pehmytkudossarkoomat lähettävät harvoin etäpesäkkeitä, eivätkä yleensä leviä paikallisiin imusolmukkeisiin (Ettinger ym. 2006, teoksessa McEntee 2017). Etäpesäkkeiden todennäköisyys vaihtelee noin 8-17 % kaikista pehmytkudossarkoomista, mutta se riippuu myös kasvaimen pahanlaatuisuusasteesta (Ettinger ym. 2006). Pahanlaatuisemmat kasvaimet lähettävät todennäköisemmin etäpesäkkeitä (katsauksessa Dennis ym. 2011). Pehmytkudossarkoomat leviävät tyypillisesti verenkierron välityksellä useimmiten keuhkoihin (Forrest ym. 2000, McKnight ym. 2000) ja maksaan (teoksessa McEntee 2017). Ne leviävät paikallisiin imusolmukkeisiin tutkimuksesta riippuen noin 0-11 %:ssa tapauksista (Ettinger ym. 2006).

5 DIAGNOOSI

5.1 Esitiedot ja kliininen yleistutkimus

Kliinisessä yleistutkimuksessa pehmytkudossarkoomat ovat tyypillisesti yksittäisiä, kiinteitä ja alla oleviin kudoksiin kiinnittyneitä (teoksessa McEntee 2017). Ne eivät yleensä ole tunnustellen kivuliaita (katsauksessa Bray 2016). Myksosarkoomat voivat olla pehmeitä ja kystamaisia kasvaimia, jotka sisältävät limamaista eritettä (teoksessa Nimwegen ja Kirpenstejn 2018). Toteamishetkellä pehmytkudossarkoomat ovat yleensä noin 2-4 cm kokoisia (teoksessa McEntee 2017) ja sijaitsevat useimmiten raajoissa. Tutkimusten mukaan jopa yli puolet pehmytkudossarkoomista sijaitsee raajojen alueella (Baker-Gabb ym. 2003, katsauksessa Bray 2016). Useimmiten omistaja on huomannut kasvaimen jo pidemmän aikaa sitten, mutta ne voivat myös ilmaantua ja kasvaa hyvin nopeasti ja pysyä sen jälkeen melko samankokoisina (katsauksessa Bray 2016).

Pehmytkudossarkoomat aiheuttavat vain harvoin kliinisiä oireita, mutta sijainnista riippuen ne voivat kuitenkin oireilla. Esimerkiksi lähellä niveltä sijaitseva kasvain voi aiheuttaa ontumista (katsauksessa Bray 2016). Ruuansulatuskanavassa sijaitsevat kasvaimet, kuten leiomyosarkoomat, voivat aiheuttaa ruokahaluttomuutta, oksentelua, ripulia, laihtumista sekä lisääntyntä juomista ja virtsaamista (Cohen ym. 2003a). Ruuansulatuskanavan leiomyosarkoomat voivat lisäksi aiheuttaa kasvaimen liittyvää oireyhtymää eli paraneoplastista syndroomaa, johon voi liittyä alhainen verensokeri, vesitystauti eli diabetes insipidus ja sekundaarinen punasolujen runsaus eli erytroosytoosi. Pidemmälle edenneissä kasvainsairauksissa voi esiintyä myös anemiaa, suolen tukkeutumista, suolen puhkeamista ja vatsakalvontulehdusta (Cohen ym. 2003a). Suun alueen fibrosarkoomat voivat aiheuttaa kasvojen turvotusta ja epäsymmetrisyyttä, runsasta syljen eritystä sekä syömisvaikeuksia. Ne voivat olla pinnaltaan punoittavia ja haavautuneita (katsauksessa Martano ym. 2018). Perifeeriset hermotuppikasvaimet voivat aiheuttaa kroonista kipua, ontumista, yhden tai useamman jalan halvaantumista sekä lihasten surkastumista sairastuneen hermon hermottamalla alueella (Gaitero ym. 2008, Stee ym. 2017). Lisäksi lähempänä selkäydintä sijaitsevat kasvaimet voivat aiheuttaa painetta hermoon tai hermojuureen aiheuttaen neurologisia oireita ja kipua (Stee ym. 2017).

5.2 Sytologinen tutkimus

Ohutneulanäyte (fine needle aspiration, FNA) ja siitä tehty sytologinen tutkimus on nopea, noninvasiivinen ja edullinen näytteenottotapa, ja sitä käytetään hyvin paljon kasvaindiagnoosissa (Ghisleni ym. 2006, Perry ym. 2012). Pehmytkudossarkoomien diagnosoinnissa sytologiaa voidaan käyttää poissulkemaan muita sairauksia, kuten paiseita, kystia ja muita kasvaimia, kuten syöttösolukasvaimia (teoksessa Liptak ja Forrest 2013). Sytologia ei kuitenkaan usein riitä pehmytkudossarkoomien tarkkaan diagnoosiin, sillä niistä irtoaa huonosti soluja muihin kasvaintyyppihin verrattuna (Baker-Gabb ym. 2003, Cohen ym. 2003b). Lisäksi sytologinen tutkimus ei useimmiten riitä erottamaan eri pehmytkudossarkoomatyyppisiä toisistaan (Ghisleni ym. 2006). Vähäisen kasvainsolumäärän lisäksi tulehdusmuutokset ja kudostuho voivat vaikeuttaa sytologisen näytteen tulkintaa (Ghisleni ym. 2006). Virhepositiivisia tuloksia voi tulla sidekudoksesta ja haavan paranemiseen liittyvästä fibroplasiasta eli sidekudossolujen lisääntyneestä jakautumisesta (katsauksessa Johnson ja Myers 2017).

Baker-Gabb ym. (2006) tutkimuksessa 40 koiralta otettiin ohutneulanäyte pehmytkudossarkoomasta, ja tulos varmistettiin histologisella tutkimuksella. Näistä vain noin 63 % oli diagnosoitu oikein ohutneulanäytteellä. Loput näytteet eivät olleet diagnostisia tai ne diagnosoitiin virheellisesti (Baker-Gabb ym. 2006). Muista pehmytkudossarkoomista poiketen hemangioperisytroomien diagnosointi ohutneulanäytteen avulla on helpompaa, sillä niistä irtoaa muita alatyyppejä enemmän soluja (Ghisleni ym. 2006).

5.3 Histologinen tutkimus

Koepala ja histologinen tutkimus on yleensä luotettavampi arvioimaan kasvaimen hyvän- tai pahanlaatuisuutta ja pehmytkudossarkooman alatyyppejä kuin sytologinen tutkimus (Baker-Gabb ym. 2006, Boerkamp ym. 2014). Jos sytologian perusteella epäillään tulehdusta tai ainoastaan sarkoomaa tai mesenkymaalista kasvainta ilman tarkempaa solutyyppiä, on suositeltavaa ottaa koepala ennen leikkausta (katsauksessa Hohenhaus ym. 2016). Pehmytkudossarkoomat on tärkeä erottaa muista kasvaintyypeistä ja lisääntyneeseen solunjakautumiseen liittyvistä muutoksista niiden erilaisen hoidon ja ennusteen vuoksi (Boerkamp ym. 2016). Lisäksi histologinen tutkimus antaa tietoa kasvaimen pahanlaatuisuusasteesta ja kertoo sen ennusteesta (katsauksessa Hohenhaus ym. 2016) sekä levinneisyyskartoituksen ja liitännäishoitojen mahdollisesta tarpeesta (teoksessa McEntee 2017).

Histologiseen tutkimukseen voidaan ottaa koepala paksuneulanäytteellä, näytteenottostanssilla (punch biopsy), viiltämällä (incisional biopsy) tai poistamalla koko kasvain näytteeksi (excisional biopsy). Koko kasvaimen poisto ilman edeltävää diagnostiikkaa ei kuitenkaan ole suositeltavaa (teoksessa Liptak ja Forrest 2013, teoksessa McEntee 2017). Perry ym. (2012) vertailivat tutkimuksessaan eri koepalanottomenelmiä eivätkä todenneet niiden antamassa diagnoosissa merkittävää eroa, kun tuloksia verrattiin kasvaimen poiston jälkeiseen histologiseen tutkimukseen. Paksuneulanäyte ja stanssilla otettu koepala olivat tutkimuksen perusteella yhtä hyviä diagnoosimenelmiä kuin viiltämällä otettu koepala.

Koepala laitetaan mahdollisimman pian, kuitenkin enintään 30 minuutin kuluessa koepalan otosta tai kasvaimen poistosta, 10 %:seen neutraaliin ja puskuroituun formaliiniin tiiviiseen muovipurkkiin. Kudoksen ja formaliinin sopiva suhde on 1:10. Purkin on oltava riittävän suuri, jotta formaliini ympäröi kudospalan tai kasvaimen kokonaan. Suuret näytteet tai koko kasvaimet kannattaa viiltää tai viipaloida pienempiin osiin ennen formaliiniin laittamista (Kamstock ym. 2011, teoksessa Ehrhart ja Withrow 2013). Suositeltava paksuus on korkeintaan 1 cm ja viillot tehdään niin, että alamarginaali jätetään ehjäksi (teoksessa Ehrhart ja Withrow 2013). Kokonaan poistettuun kasvaimeen merkitään vähintään sivumarginaalit sekä itse kasvaimen kohta ompeleilla tai kudovärillä (esimerkiksi Indian ink). Formaliiniin säilytetty näyte säilytetään ja lähetetään huoneenlämmössä. Läheteeseen tulee merkitä tarvittavat potilastiedot, hoitohistoria sekä kasvaimen kuvailu (Kamstock ym. 2011).

5.3.1 Pahanlaatuisuusluokitus

Pehmytkudossarkoomat jaetaan pahanlaatuisuudeltaan kolmeen luokkaan: pahanlaatuisuusasteen I, II ja III kasvaimiin (Taulukko 1). Luokittelu perustuu solujen erilaistumisasteeseen, mitoottiseen aktiivisuuteen sekä kudokuolion osuuteen (Yap ym. 2016). Koirilla pahanlaatuisuusasteen I ja II kasvaimet ovat yleisempiä kuin pahanlaatuisuusasteen III kasvaimet. Pahanlaatuisuusasteen III kasvaimille tyypillistä on solujen erilaistumattomuus, vaihteleva solukoko ja solujen muoto, suuri kudokuolion osuus sekä korkea mitoottinen aktiivisuus (Taulukko 1) (Canter ym. 2010).

Mitoottisella aktiivisuudella tarkoitetaan jakautumisvaiheessa olevien solujen määrää vähintään kymmenellä 400-kertaisella näkökentällä (high-power field, hpf) (Kamstock ym. 2011). Mitoottinen aktiivisuus kannattaa tutkia alueelta, jossa on eniten soluja, jotta esimerkiksi

tulehdus tai verenvuoto eivät vääristä tulosta (Yap ym. 2016). Mitoottinen aktiivisuus voi olla pienempi alueilla, joissa on vähemmän verenkiertoa, kun taas kudostuolion osuus kasvaimen näissä osissa on yleensä suurempi (Perry ym. 2012). Kudostuoliolla voidaan nähdä hajonneiden solujen jäänteitä, tulehdussoluja sekä kuolleiden ja kuolevien solujen rykelmiä (Engellau ym. 2005). Mitoottinen aktiivisuus ja kudostuolion osuus ovat tärkeitä ennusteesta kertovia tekijöitä. Lisäksi korkea mitoottinen aktiivisuus altistaa etäpesäkkeiden muodostumiselle ja kasvaimen paikalliselle uusiutumiselle (Yap ym. 2016). Taulukossa 1 on koottu Dennisin ym. (2011) artikkelia mukailleen pehmytkudossarkoomien luokittelumenetelmä.

Taulukko 1. Koiran ihon ja ihonalaiskudoksen pehmytkudossarkoomien pahanlaatuisuusluokittelu Dennisin ym. (2011) artikkelia mukaillen. Erilaistumisasteen, mitoottisen aktiivisuuden ja kudoskuolion osuuden perusteella lasketaan kokonaisluku, joka kertoo kasvaimen pahanlaatuisuusasteen.

Erilaistumisaste	
1	Sarkooma muistuttaa histologisesti normaalia aikuisen koiran sidekudosta (esimerkiksi hyvin erilaistunut verisuonten seinämien pehmytkudoskasvain, perifeerinen hermotuppikasvain, fibrosarkooma, liposarkooma)
2	Histologinen alatyyppejä voidaan erottaa, mutta solut ovat heikosti erilaistuneita (esimerkiksi heikosti erilaistunut liposarkooma, fibrosarkooma, verisuonten seinämien pehmytkudoskasvain, perifeerinen hermotuppikasvain)
3	Erilaistumaton sarkooma, alatyyppejä ei voida tunnistaa
Mitoottinen aktiivisuus	
1	Mitooseja per 10 näkökenttää (400x)
1	0-9
2	10-19
3	> 19
Kudoskuolion määrä	
0	Ei kudoskuoliota
1	≤ 50 % kudoksesta kuolioitunutta
2	> 50 % kudoksesta kuolioitunutta
Histologinen pahanlaatuisuusaste	
I	Kokonaispisteet
I	≤ 3
II	4-5
III	≥ 6

5.3.2 Alatyypit

Pehmytkudossarkoomien luokitellaan eri alatyyppeihin sen perusteella, mitä aikuisen koiran mesenkymaalista alkuperää olevaa kudosta ne muistuttavat. Niiden tarkempi luokittelu voi kuitenkin olla vaikeaa, sillä eri alatyypeillä on samankaltaisia histologisia piirteitä (Boerkamp ym. 2016). Tutkimuksesta riippuen patologiin vastaukset voivat poiketa jopa 25-39 %:ssa

tapauksista. Erimielisyyksiä tarkasta diagnoosista voi olla erityisesti pahanlaatuisemmissa (Canter ym. 2010) ja huonosti erilaistuneissa kasvaimissa, jotka voi olla vaikea erottaa jopa muista kasvainsairauksista tai hyvänlaatuisista muutoksista (Boerkamp ym. 2016). Pehmytkudossarkooman histologisen tyypin tietäminen ennen leikkausta ei kuitenkaan ole yhtä merkittävää kuin pahanlaatuisuusasteen. Toisin kuin ihmisillä, joilla eri alatyypit poikkeavat paikallisen invasiivisuuden sekä uusiutumisen- ja etäpesäkeriskin suhteen, koirilla eri alatyypin välillä ei ole todettu merkittäviä eroja. Joidenkin tutkimusten mukaan verisuonten seinämien pehmytkudoskasvaimet ja perifeeriset hermotuppikasvaimet, erityisesti niiden hyvänlaatuisemmat muodot, ovat käyttäytymiseltään hyvänlaatuisempia kuin muut pehmytkudossarkoomat (katsauksessa Bray 2016, katsauksessa Hohenhaus ym. 2016). Eri alatyypin vaikutuksesta hoitotulokseen ja ennusteeseen ei kuitenkaan löydy vahvaa tutkimusnäyttöä (katsauksessa Dennis ym. 2011).

5.3.3 Kasvutapa

Pehmytkudossarkoomille tyypillistä on invasiivinen kasvutapa ja infiltraatio ympäröiviin kudoksiin. Pehmytkudossarkoomat leviävät yhtä paljon syvyys- ja leveys suunnassa. Kasvainsolut voivat tunkeutua alla oleviin lihaskerroksiin, verisuonten ja hermojen rakenteisiin, imusuoniin sekä samanaikaisesti useaan eri kudokseen. Invaasion syvyyttä voidaan arvioida mikroskooppisesti mittaamalla kasvaimen rajan ja siitä kauimpana olevien kasvainsolujen välinen etäisyys (Russell ym. 2017). Tunkeutumisessa verisuoniin eli vaskulaarisessa invaasiossa voidaan todeta kasvainsoluja verisuonten sisällä ja seinämissä (Engellau ym. 2005, Kamstock ym. 2011).

5.4 Levinneisyyskartoitus ja kirurgian suunnittelu

Kasvainsairauden levinneisyyskartoituksella (tumor staging) selvitetään, onko kasvain lähettänyt etäpesäkkeitä. Lisäksi ennen kirurgiaa on hyvä selvittää, onko potilaalla muita samanaikaisia sairauksia tai primaarikasvaimia (teoksessa McEntee 2017). Ennen kirurgiaa tehtäviin tutkimuksiin kuuluvat muun muassa laboratoriotestit, näytteet paikallisista imusolmukkeista, rintaontelon röntgenkuvaus, vatsaontelon ultraäänitutkimus sekä tarvittaessa tietokonetomografia- (computed tomography, CT) tai magneettikuvaus (magnetic resonance imaging, MRI). Kattavampia tutkimuksia suositellaan tehtäväksi erityisesti, jos kasvain on suuri, tunnustellen vaikeasti rajattavissa, kiinnittynyt ympäröiviin kudoksiin tai pahanlaatuisuusasteen III pehmytkudossarkooma (teoksessa McEntee 2017).

5.4.1 Verinäytteet

Pehmytkudossarkoomiin ei yleensä liity poikkeavuuksia veriarvoissa (teoksessa Liptak ja Forrest 2013), mutta hematologian ja seerumin biokemian avulla arvioidaan potilaan kokonaistila ennen anestesiaa, kirurgiaa ja mahdollisia adjuvantti- eli liittämissähoitoja (teoksessa Farese ym. 2018). Verinäytteiden avulla voidaan havaita myös mahdolliset muut sairaudet tai sairaustilat, kuten anemia, kuivuminen, munaisten tai maksan vajaatoiminta tai tulehdukselliset sairaudet, jotka vaikuttavat potilaan kokonaisennusteeseen ja anestesiaan (teoksessa Farese ym. 2018).

5.4.2 Paikallisten imusolmukkeiden tutkiminen

Kaikista muuttuneista imusolmukkeista tulee ottaa ohutneulanäytteet (teoksessa McEntee 2017). Näytteet on syytä ottaa myös, jos kyseessä on esimerkiksi raajan alueella sijaitseva suuri tai pahanlaatuisuusasteen III kasvain (katsauksessa Biller ym. 2016). Imusolmukkeista otetut ohutneulanäytteet ovat melko luotettavia kasvaimen mahdollisen leviämisen toteamiseen (Cohen ym. 2003b), ja ne tuottavat vain harvoin virhepositiivisia tuloksia (sensitiivisyys noin 91 %) (Fournier ym. 2018). Kuitenkin sarkoomien kohdalla virhenegatiiviset tulokset ovat mahdollisia vähäisen irtoavan solumäärän vuoksi, eikä mahdollista leviämistä voida luotettavasti poissulkea vain sytologisen tutkimuksen perusteella. Sarkoomien kohdalla koepalan ottaminen tai imusolmukkeen poistaminen histologista tutkimusta varten on suositeltavaa erityisesti, jos sytologisesta tutkimuksesta saatu tulos ei vastaa imusolmukkeen makroskooppisia muutoksia tai alkuperäisen kasvaimen käyttäytymistä (Ku ym. 2016, Fournier ym. 2018).

5.4.3 Diagnostinen kuvantaminen

Diagnostista kuvantamista etäpesäkkeiden selvittämiseksi suositellaan erityisesti, jos pehmytkudossarkooman todetaan olevan pahanlaatuisuusasteen II tai III kasvain tai pahanlaatuisempi alatyyppejä, kuten rhabdomyosarkooma tai fibrosarkooma (teoksessa McEntee 2017). Jos pehmytkudossarkooma on hyvin suuri, se on sijaintinsa vuoksi hankala poistaa laajoin marginaalein, se on kiinnittynyt ympäröiviin kudoksiin tai sijaitsee vatsaontelossa, suositellaan myös muita kuvantamismenetelmiä paikallisen levinneisyyden selvittämiseksi. Kiinteästi alla oleviin kudoksiin kiinnittyneiden pehmytkudossarkoomien todellista laajuutta

on vaikea arvioida tunnustellen, joten esimerkiksi tietokonetomografia- tai magneettikuvaus on tarpeen kirurgian ja sädehoidon suunnittelussa (teoksessa Ryan ym. 2012).

5.4.3.1 Rintaontelon röntgenkuvaus ja vatsaontelon ultraäänitutkimus

Rintaontelosta otetaan röntgenkuvat kolmesta suunnasta keuhkoetäpesäkkeiden poissulkemiseksi. Etäpesäkkeet vatsaontelon elimissä ovat yleensä epätodennäköisiä mutta vatsaontelon ultraäänitutkimus kannattaa tehdä erityisesti pahanlaatuisemmissa tapauksissa tai epäiltäessä primaaria pehmytkudossarkoomaa vatsaontelossa (esimerkiksi leiomyosarkooma) (katsauksessa Bray 2016). Etäpesäkkeiden lisäksi rintaontelon röntgenkuvien ja vatsaontelon ultraäänitutkimuksen avulla voidaan todeta muita samanaikaisia sairauksia, kuten muita primaarikasvaimia tai elimellisiä sairauksia, jotka voivat vaikuttaa hoitopäätökseen (Marcello ym. 2013).

5.4.3.2 Tietokonetomografia

Tietokonetomografiakuvauksessa kudoksesta muodostetaan röntgensäteiden avulla poikkileikkauksia. Perinteisen röntgenkuvauksen tavoin CT:n erottelukyky perustuu eri kudosten erilaiseen kykyyn imeä röntgensäteitä. Tietokonetomografiakuvaus erottelee eri kudokset paremmin kuin perinteinen röntgenkuvaus (katsauksessa LeBlanc ja Daniel 2007).

Tietokonetomografiakuvauksen avulla voidaan tutkia kasvaimen levinneisyyttä ympäröiviin kudoksiin sekä etsiä mahdollisia etäpesäkkeitä. Varjoaineen avulla saadaan tarkemmin erotettua kasvainkudos terveestä kudoksesta, mikä auttaa sekä kirurgian että mahdollisen sädehoidon suunnittelussa (katsauksessa Bray 2016, teoksessa McEntee 2017). Tyypillisesti käytetään jodipohjaista varjoainetta, joka annostellaan laskimon kautta joko nopeana kerta-annoksena tai hitaammin laimennettuna. Varjoaine kertyy kudoksiin, joissa on runsas verisuonitus. Kasvainten rajat erottuvat selkeämmin varjoaineen avulla (katsauksessa LeBlanc ja Daniel 2007). Lisäksi varjoaineen avulla voidaan paremmin erottaa tietyt kasvaintyyppit toisistaan, kuten liposarkoomat lipoomista. Liposarkoomissa rasvakudosta on tyypillisesti vähemmän kuin lipoomissa, minkä takia ne muistuttavat tiiviydeltään enemmän pehmytkudosta kuin rasvakudosta (Fuerst ym. 2017, Spoldi ym. 2017).

Tietokonetomografiakuvauksesta on apua erityisesti ihon ja raajojen alueen pehmytkudossarkoomien poiston suunnittelussa, jos ne eivät ulkoisesti ole selkeästi

rajattavissa. Se kertoo röntgenkuvausta ja ultraäänitutkimusta paremmin kasvaimen invasiivisuudesta ja todellisesta koosta (katsauksessa LeBlanc ja Daniel 2007). Suun alueen kasvaimissa CT on hyvä erottelemaan luumuutoksia, jotka perinteisellä röntgenkuvauksella saatetaan helposti aliarvioida (Ghirelli ym. 2013).

5.4.3.3 Magneettikuvaus

Magneettikuvaus perustuu kudoksen kemiallisiin ja fysikaalisiin ominaisuuksiin magneetikentässä. Siinä voidaan kuvata erilaisilla ohjelmilla, joista tyypillisimmin käytössä ovat T1-, T2- ja protonipainotteiset ohjelmat. Ohjelma valitaan sen perusteella, mitä kudosta erityisesti halutaan korostaa. Lisäksi magneettikuvauksessa voidaan käyttää STIR-ohjelmaa (short time inversion recovery), joka erottelee kasvainkudoksen paremmin ympäröivästä rasvasta, sekä FLAIR-ohjelmaa (fluid attenuation inversion recovery), joka auttaa erottelemaan muutoksia ympäröivästä nesteestä (katsauksessa LeBlanc ja Daniel 2007).

Magneettikuvauksen käyttö eläinlääketieteessä on lisääntynyt myös Suomessa, mutta sen heikompi saatavuus ja korkeampi hinta edelleen rajoittavat sen käyttöä. Magneettikuvauksen etu tietokonetomografiakuvaukseen verrattuna on sen parempi kyky erotella eri pehmytkudokset toisistaan (katsauksessa LeBlanc ja Daniel 2007), jolloin se voi olla tarkempi kasvaimen kudosisinvaasion ja koon tutkimiseen (Ghirelli ym. 2013). Erityisesti raajojen alueen pehmytkudossarkoomissa se auttaa erottelemaan kasvainkudoksen viereisistä verisuonista, lihaksista ja luista, ja voi olla avuksi hankalissa paikoissa sijaitsevien kasvainten poiston suunnittelussa (teoksessa Ryan ym. 2012).

6 HOITO

6.1 Kirurginen poisto

Ensisijaisena ja tehokkaimpana hoitona pehmytkudossarkoomille pidetään kirurgista poistoa (katsauksessa Bray 2016) ja ensimmäistä leikkausta parhaimpana mahdollisuutena onnistua koko kasvaimen poistossa (teoksessa Liptak ja Forrest 2013). Jos kasvainta ei saada poistettua riittävin marginaalein tai poistomarginaalit todetaan epäpuhtaiksi, on kasvaimen uusiutuminen todennäköisempää. Tällöin suositellaan lisäksi adjuvantti- eli liitännäishoitoja, kuten uusintaleikkausta, solusalpaajahoitoja, immunoterapiaa tai sädehoitoa (Stefanello ym. 2008). Pahanlaatuisuusasteen I ja II kasvaimille kapeammat marginaalit voivat olla riittävät, eivätkä ne aina tarvitse muuta hoitoa kuin kirurgian. Sen sijaan pahanlaatuisuusasteen III kasvaimille suositellaan kirurgian lisäksi adjuvanttihoitoja (Yap ym. 2016).

6.1.1 Leikkausmarginaalit

Kasvaimet voidaan poistaa joko osittain, marginaalisesti, laajoilla terveen kudoksen marginaaleilla tai radikaalisti. Osittaisessa poistossa osa makroskooppisesta kasvaimesta jää jäljelle, marginaalisessa poistossa koko näkyvä kasvain poistetaan, poistettaessa laajoin marginaalein kasvaimen ympäriltä poistetaan tietty osuus tervettä kudosta ja radikaalissa poistossa kasvaimen lisäksi poistetaan sen yhteydessä oleva anatominen rakenne, kuten lihas, luu tai koko raaja (Baker-Gabb ym. 2003). Pehmytkudossarkoomilla marginaalinen poisto voi olla riittämätön ja jäljelle voi jäädä mikroskooppista kasvainkudosta (Bacon ym. 2007).

Pehmytkudossarkoomien poistoon suositellaan vähintään 2-3 cm sivumarginaaleja ja vähintään yhden lihaskalvon poistoa kasvaimen alta (teoksessa Ryan ym. 2012). Pahanlaatuisemmissa injektioaikan sarkoomissa jopa 5 cm sivumarginaalit ja kahden lihaskalvon poisto on suositeltavaa (katsauksessa Boston ja Henderson 2014). Poistettavan lihaskalvon valinta riippuu kasvaimen sijainnista, ja se voi olla olevan lihaskalvon lisäksi olla myös koko lihas, luu tai osa rinta- tai vatsaontelon seinämää. Pelkän kasvaimen valekapselin, ihonalaiskudoksen tai rasvakudoksen poisto ei ole riittävä pehmytkudossarkoomien hoidossa (katsauksessa Boston ja Henderson 2014).

Hermoihin liittyvät kasvaimet, tyypillisesti perifeeriset hermotuppikasvaimet, poistetaan seuraamalla hermoa, jossa kasvain sijaitsee, niin pitkälle ylä- ja alasuuntaan, että nähdään 2-3 cm pituudelta normaalia hermoa. Mitä lähempänä selkäydinkanavaa ja selkäydintä kasvain

sijaitsee, sitä vaikeampi se on kirurgisesti poistaa. Jos kasvain ulottuu selkäydinkanavaan, voidaan lisäksi joutua tekemään juurikanavan avaus eli foraminotomia, tai nikamakaaren tai sen osan poisto eli laminektomia tai hemilaminektomia. Jos kasvainta ei ympäröi normaali hermosyökkimppuja ympäröivä sidekudostuppi eli perineurium, voi sen poisto ilman radikaalia kirurgiaa olla hankalaa, sillä se on todennäköisesti infiltroitunut ympäröiviin kudoksiin (Stee ym. 2017).

6.1.2 Leikkaustekniikka

Leikkausviilto on joko pyöreä, ellipsin muotoinen tai veneviilto. Viiltämisen helpottamiseksi halutut marginaalit kannattaa merkitä steriilillä tussilla (teoksessa Nimwegen ja Kirpensteijn 2018). Viilto suunnitellaan ihon jännitelinjojen suuntaisesti, jolloin haavan kohdistunut venytys ja arpikudosmuodostus on mahdollisimman pientä, ja haava on helpompi sulkea. Optimaalisten ihoviiltojen tekoon on lukuisia eri ohjeita, mutta jännitelinjat voivat vaihdella yksilöiden välillä. Tämän vuoksi luotettavin tapa arvioida sopiva viillon suunta, on kokeilla käsin ihon venyvyyttä leikkausalueella joko ennen viiltoa tai ennen haavan sulkua (Lemperle ym. 2014).

Pyöreän viillon etuna on viillon lyhyempi pituus verrattuna ellipsin muotoiseen tai veneviiltoon. Ellipsin muotoisessa ja veneviillossa lopullinen leikkaushaava voi olla jopa 3-4 kertaa pidempi kuin suunnitellun poiston leveys (Hudson-Peacock ja Lawrence 1995, Lee ym. 2011). Pyöreässä viillossa tervettä kudosta säästyy enemmän, ja se on nopeampi sulkea lyhyemmän pituuden ansiosta. Lisäksi pyöreää viiltoa tehdessä ei tarvitse huomioida ihon jännitelinjoja, vaan ihon venyvyys tarkastetaan viimeistään haavan sulkuvaiheessa (Lee ym. 2011). Ellipsin muotoista tai veneviiltoa tehdessä ihon venyminen on hyvä kokeilla jo ennen paikallispuudutteen laittamista (Hudson-Peacock ja Lawrence 1995). Vaikka ellipsin muotoinen tai veneviilto on helpompi sulkea, eikä niissä yleensä muodostu koirankorvia, niiden keskiosaan kohdistuu usein voimakas jännite erityisesti raajojen alueella ja haavojen ollessa suuria. Tietynsuuntainen ellipsin muotoinen tai veneviilto voi lisäksi poiketa ihon jännitelinjoista, jolloin haavan sulkeminen on hankalampaa (Hudson-Peacock ja Lawrence 1995, Lee ym. 2011). Esteettisesti pyöreän ja ellipsin muotoisen tai veneviillon jälkeen suljettu haava eivät useimmiten eroa toisistaan (Lee ym. 2011).

Ennen haavan sulkua instrumentit ja hanskat vaihdetaan, jolloin estetään terveen kudoksen saastuminen kasvainsoluilla (katsauksessa Boston ja Henderson 2014, teoksessa Farese ym. 2018). Ihon ja ihonalaiskudosten kasvainten poiston jälkeen haava suljetaan kahdessa

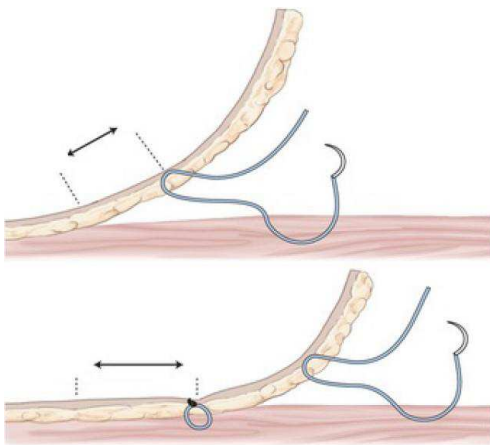
kerroksessa ompelemalla ensin ihonalaiskudos sulavalla ommelaineella, kuten poliglekapronilla, ja sen jälkeen iho sulamattomalla ommelaineella, kuten polyamidilla tai polypropyleenilla. Suositeltavampaa on käyttää monofilamentti- kuin multifilamenttilankaa (teoksessa Farese ym. 2018). Haavan reunat ommellaan kohdakkain huomioiden ihon venyvyys niin, että leikkaushaava on ihon jännitelinjojen suuntaisesti. Ennen haavan sulkua ihon venyvyys ja haavan ideaalinen suunta kokeillaan käsin (Lemperle ym. 2014). Haavan sulussa ensisijainen tavoite on sulkea se heti, jolloin leikkaushaava paranee nopeammin ja suoraan epiteelin muodostumisella. Tällöin myös arpikudosta muodostuu mahdollisimman vähän (katsauksessa Cuddy 2017).

Haavaa sulkiessa otteet otetaan vähintään 5 mm etäisyydeltä haavan reunasta ja noin 5 mm etäisyydeltä toisistaan. Suositeltavaa on käyttää alta leikkaavaa (reverse cutting) neulaa (teoksessa MacPhail 2013b, katsauksessa Cuddy 2017). Ihonalaiskudos suljetaan yleensä yksinkertaisella jatkuvalla ompeleella (over-and-over). Ihon ompeluun voidaan käyttää joko yksittäisiä tai jatkuvaa ommelta. Jatkuvan ompeleen etuna on sen tekeminen nopeammin ja lankamateriaalin vähäisempi kulutus. Yksinkertainen jatkuva ommel saattaa haavan reunat paremmin kohdakkain ja on yksittäisiä ompeleita tiiviimpi. Jatkuva napinläpiommel kuluttaa enemmän lankamateriaalia kuin yksinkertainen ommel, mutta se pitää haavan vakaampana, jos ommel repeää (teoksessa MacPhail 2013b). Lisäksi jatkuvassa ompeleessa on vähemmän solmuja, jotka voivat kerätä herkästi bakteereita (Zellner ym. 2016). Yksittäiset ompeleet kestävät voimakasta jännitystä paremmin kuin jatkuva ommel. Niiden etuna on myös, että yhden ompeleen auetessa muu haava pysyy vielä kiinni (teoksessa McPhail 2013, Zellner ym. 2016).

Erytyisesti isojen kasvainten poiston jälkeen haavan sulkua voi hankaloittaa suuri jännite, jota voidaan helpottaa erilaisin menetelmin (katsauksessa Cuddy 2017). Pyöreissä haavoissa ja alueilla, joissa jännite on suuri, haavan sulku voidaan aloittaa haavan keskeltä (teoksessa Ryan ym. 2012). Muita yksinkertaisia menetelmiä ovat esimerkiksi undermining eli ihon leikkaaminen ihonalaiskudoksesta tylopästi kudossaksilla, jolloin iho venyy paremmin, yksittäiset ihonalaiskudosompeleet (tacking sutures), joissa otteet pyritään ottamaan rasvakudoksen sijaan sidekudoksesta, kävelevät ompeleet (walking sutures) sekä patjaompeleet, kuten pysty- tai vaakasuuntainen patjaommel, far-far-near-near- ja far-near-near-far-ompeleet (katsauksessa Cuddy 2017).

Kävelevissä ompeleissa (Kuva 1) tehdään yksittäisiä ompeleita ihonalaiskudoksen ja sen alla olevan lihaskalvon välille. Niiden avulla haavan reunat saadaan lähemmäs toisiaan. Kävelevät ompeleet sopivat esimerkiksi suurempien kasvainpoistojen jälkeen. Ennen ompeleita iho leikataan tylopästi kudossaksilla ihonalaiskudoksesta (undermining), jotta sitä voidaan venyttää lähemmäs haavan reunoja. Jos käveleviä ompeleita tehdään useampia, tulee niiden olla vähintään 2-3 cm etäisyydellä toisistaan (teoksessa MacPhail 2013a).

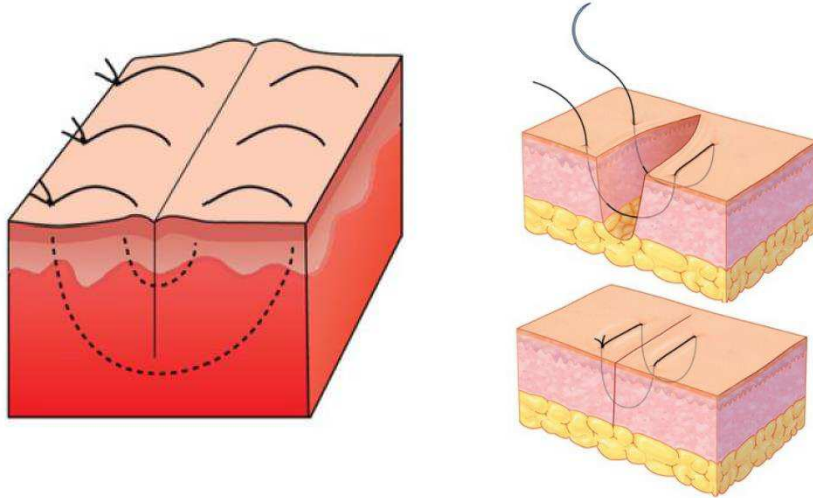
Kuva 1. Kävelevät ompeleet, joissa ensimmäinen ote otetaan ihonalaiskudoksesta kauempaa haavan reunasta ja seuraava ote lihaskalvosta läheltä haavan reunaa. Solmua kiristettäessä iho siirtyy kohti lihaskalvon otetta.



Kuva mukailtu teoksesta: Johnston SA ja Tobias KM. *Veterinary Surgery: Small Animal*. 2. p. Elsevier, St. Luis, Missouri, Yhdysvallat 2018. Sivun 1432.

Patjaompeleiden (Kuva 2) avulla haavajännite jakautuu tasaisemmin (teoksessa MacPhail 2013a). Pystysuuntainen eli vertikaalinen patjaommel pyrkii kääntämään haavan reunoja ulospäin. Ne sopivat erityisesti ihoalueille, joissa haavan reunat pyrkivät kääntymään sisäänpäin. Vaakasuuntainen eli horisontaalinen patjaommel sopii leikkaushaavoihin, joissa haavareunat ovat kaukana toisistaan. Lisäksi sitä voidaan käyttää esimerkiksi ihosiirteiden ensimmäisenä ankkuroidena ompeleena sekä hauraamman ihon ompeluun (katsauksessa Zuber 2002).

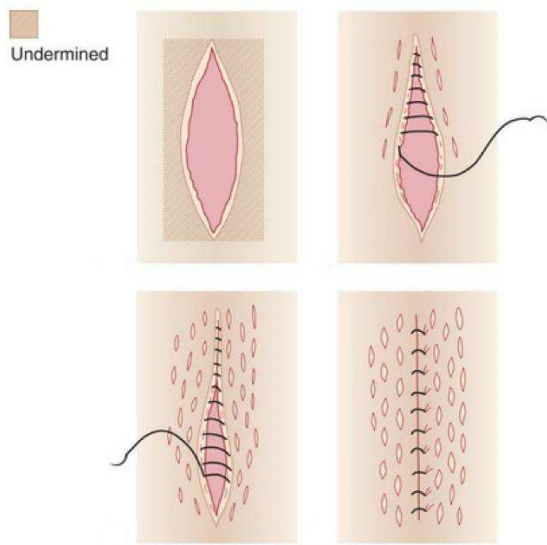
Kuva 2. Vertikaalinen patjaommel (vasemmalla), jossa on käytetty far-far-near-near-tekniikkaa, ja horisontaalinen patjaommel (oikealla).



Kuvat mukailtu teoksesta: Johnston SA ja Tobias KM. *Veterinary Surgery: Small Animal*. 2. p. Elsevier, St. Luis, Missouri, Yhdysvallat 2018. Sivun 232.

Ihoa voidaan myös yrittää venyttää ennen kirurgista poistoa (presuturing), kasvaimen poiston jälkeen (pretensioning) tai kaupallisten ihonvenyttäjien tai haavalevittäjien avulla. Vaihtoehtoisesti haavan viereen voidaan tehdä yksi tai useampi haavan suuntainen apuviilto, jotta leikkaushaava saadaan suljettua (Kuva 3). Apuviillot joko ommellaan kiinni tai niiden annetaan parantua avoimena. Apuviillot sopivat erityisesti paikkoihin, joissa on vain rajallisesti joustavaa ihoa, kuten raajojen alaosiin (katsauksessa Cuddy 2017).

Kuva 3. Apuviillot.



Kuva mukailtu teoksesta: Johnston SA ja Tobias KM. *Veterinary Surgery: Small Animal*. 2. p. Elsevier, St. Luis, Missouri, Yhdysvallat 2018. Sivun 1438.

Pyöreiden ja epäsymmetristen leikkaushaavojen ompelussa haavan reunoille muodostuu usein ylimääräiset poimut eli ”koirankorvat” (Hudson-Peacock ja Lawrence 1995, katsauksessa Weisberg ym. 2000). Koirankorvia ei ole aina tarpeen poistaa, sillä pienet koirankorvat usein palautuvat itsestään muutaman kuukauden kuluessa paikallisen turvotuksen hävittyä ja haavan alkaessa supistua (Lee ym. 2008, Jennings ym. 2017). Niiden poistamatta jättämistä kannattaa harkita erityisesti raajojen alueella, jossa ylimääräistä ihoa on vähän. Pyöreä haava saattaa myös venyä soikion muotoiseksi jännitelinjosten suuntaisesti, jolloin koirankorvia ei aina muodostu (Hudson-Peacock ja Lawrence 1995). Jos koirankorvat on tarpeen poistaa, ne voidaan poistaa joko viiltämällä tai leikkaamalla ne pois kirurgisesti, vetämällä poimun pää ompeleen avulla ihonalaiskudokseen päin, tekemällä haavan toiseen päähän M-, V- tai Z-viilto, tekemällä haavan keskeltä poispäin kohtisuora viilto ja sulkemalla haava Y-kirjaimen muotoiseksi tai tekemällä viillosta S-kirjaimen muotoinen (S-plastia) (katsauksessa Weisberg ym. 2000).

6.1.3 Laaja poisto ilman primaaria sulkua

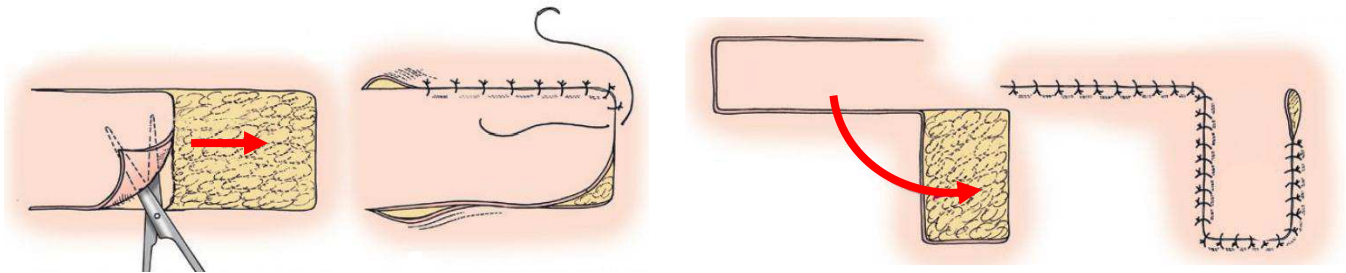
Raajojen alueen pehmytkudossarkoomat voi olla hankala poistaa laajoin marginaalein niin, että haava saadaan suljettua kokonaan. Vaihtoehtona sulkemiselle ovat erilaiset ihosiirteet, kuten kokoihosiirteet tai kielekesiirteet, tai haavan hoitaminen avoimena (Aper ja Smeak 2005).

Avoimena hoidettavan haavan ja ihosiirteiden etuna on, että kasvain voidaan onnistuneemmin poistaa puhtain marginaalein (Prpich ym. 2014). Yleisesti suosituksena on, että raajan alaosan haavan voi antaa parantua avoimena, jos se ulottuu alle 30 % raajan ympärysmittasta (katsauksessa Fowler 2006, Prpich ym. 2014). Haavan avoimena hoidon haittoja ovat muun muassa pidempi paranemisaika, työlääät haavahoidot, haavan supistuminen ja kiristyminen, arpikudoksen muodostuminen, hauraampi ihon pintakerros sekä erityisesti nivelten alueella nivelen toiminnan heikkeneminen kiristävän arpikudoksen vuoksi (Aper ja Smeak 2005, Prpich ym. 2014). Yleisimpiä komplikaatioita ovat tulehtuminen, tassun turpoaminen liian kireästä siteestä johtuen, verenvuoto kirurgian jälkeen, normaalia herkemmän ihon pintakerroksen eli epidermoksen vaurioituminen sekä nivelen liikkuvuuden väheneminen nivelen yli ulottuvissa haavoissa arpikudosmuodostuksen seurauksena, ja tämän aiheuttama mahdollinen kipu ja ontuminen (Prpich ym. 2014).

Ihosiirteiden avulla voidaan sulkea leikkaushaavat, joita ei saada suljettua yksinkertaisemmilla menetelmillä (Tong ja Simpson 2012, katsauksessa Cuddy 2017). Kielekesiirteessä siirrettävään ihopalaan tulee verisuonitusta sen alkuperäpaikasta, kun taas kokoihosiirre otetaan kokonaan toisesta osasta kehoa, jolloin verisuonitus katkeaa. Kielekesiirteiden etuna on verenkierron säilyminen sekä siirteen ja vastaanottopaikan ihon samankaltaisuus (katsauksessa Cuddy 2017, teoksessa Fahie 2018).

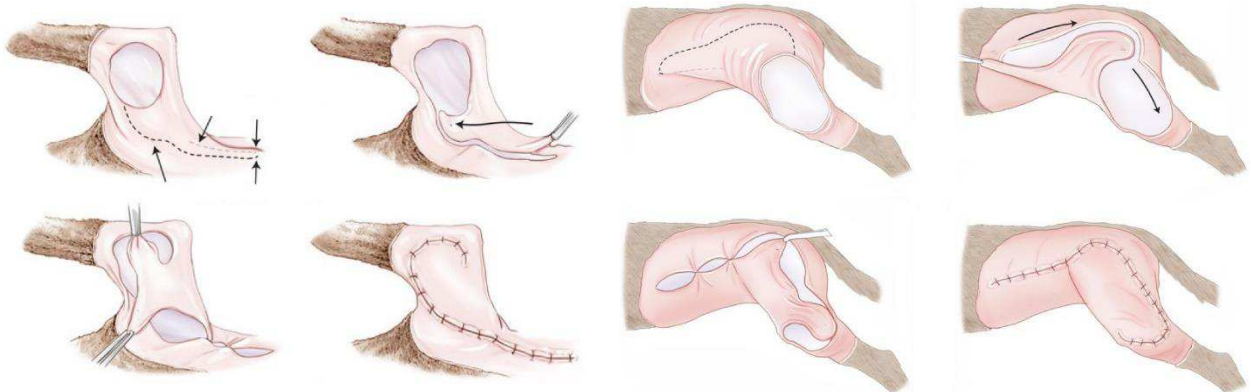
Kielekesiirre on hyvä suunnitella mallipaperin tai steriilin tussin avulla ja arvioida suuremmaksi kuin vastaanotto kohta, jotta kielekkeen kiinnitysreunoihin ei kohdistu suurta jännitettä. Lisäksi kielekkeen tyven on hyvä olla leveämpi kuin kärjen, mikä myös vähentää jännitettä ompeluvaiheessa (teoksessa MacPhail 2013b). Kiinnitys tehdään ompelemalla ihonalaiskudos yhdessä tai kahdessa kerroksessa ennen ihon ompelua. Sopiva siirretyyppi riippuu haavan muodosta ja sijainnista (katsauksessa Cuddy 2017). Erilaisia kielekesiirteitä ovat liukusiirre (advancement flap), kierre- eli rotaatiosiirre (rotation flap), siirtosiirre (transposition flap) (Kuva 4) sekä kainalon tai nivusen ihopoimusta tehtävä siirre (elbow ja flank fold flap) (Kuva 5) (teoksessa Fahie 2018). Jos kielekesiirteeseen tulee verenkierto vähintään yhdestä isommasta ihon valtimosta ja laskimosta, on kyseessä pituusakseliin liittyvä kielekesiirre eli *axial pattern flap* (Aper ja Smeak 2015, teoksessa Fahie 2018). Sattumanvaraisesti tehtyihin kielekesiirteisiin ei aina kulje suurempia verisuonia vaan niiden verisuonitus tulee pienempien kapillaariverisuonien muodostamasta verisuoniverkostosta (Aper ja Smeak 2005).

Kuva 4. Liukusiirre (vasemmalla), jossa tehdään yhdensuuntaiset viillot haavan molemmista reunoista ja kieleke venytetään peittämään koko haava. Siirtosiirteessä (oikealla) haavan viereen tehdään U:n muotoinen viilto ja kieleke käännetään 90 astetta peittämään haava.



Kuvat mukailtu teoksesta: Fossum TW. Small Animal Surgery. 4. p. Elsevier, St. Luis, Missouri, Yhdysvallat 2013. Sivu 234.

Kuva 5. Kainalon (vasemmalla) tai nivusen (oikealla) poimusta tehty kierresiirre, jossa hyödynnetään näiden alueiden laajempaa ihoa.



Kuvat mukailtu teoksesta: Johnston SA ja Tobias KM. Veterinary Surgery: Small Animal. 2. p. Elsevier, St. Luis, Missouri, Yhdysvallat 2018. Sivut 1452-1453.

Kokoihosiirre otetaan alueelta, jossa on runsaasti ylimääräistä ihoa, kuten nivusten, rintakehän tai kainaloiden alueelta. Se voidaan laittaa joko heti kasvaimen poiston yhteydessä tai granulaatio- eli jyväiskudoksen muodostumisen jälkeen (Tong ja Simpson 2012).

Ihosiirteiden komplikaatioita ovat verenpurkaumat, haavan erittäminen, tulehtuminen, steriilin nestekertymän eli serooman muodostuminen, ihosiirteiden turvotus, haavan aukeaminen ja siirteiden kuolioituminen (Aper ja Smeak 2005, Field ym. 2015). Kielekesiirteissä kudonkuoliolle altistaa verenkierron katkeaminen kielekkeen tyvessä (katsauksessa Cuddy 2017). Lisäksi siirteiden alla olevien rakenteiden, kuten jänteiden ja lihasten runsas liikkuminen sekä liian pitkä siteen pitäminen lisäävät riskiä kuolioitumiselle (Tong ja Simpson 2012). Komplikaatioita

voidaan ehkäistä huolellisella siirteen suunnittelulla, hyvällä kirurgisella tekniikalla ja rajoittamalla potilaan liikkumista leikkauksen jälkeen (teoksessa MacPhail 2013b). Kielekesiirteiden paranemisen onnistuminen on yleensä hyvä (yli 90 %), ja komplikaatiot voidaan usein hoitaa ilman uutta leikkausta (Aper ja Smeak 2005, Field ym. 2015).

6.1.4 Amputaatio

Amputaatio on hyvin siedetty, mutta äärimmäinen toimenpide, ja myös varmin keino poistaa raajojen pehmytkudossarkoomat puhtaasti (Prpich ym. 2014). Raajan amputaatio voi olla tarpeen, jos kasvain on hyvin suuri, se ulottuu luuhun tai hermokimppuun, kasvainalue on laajasti tulehtunut, kasvain uusiutuu tai raajaa säästävä leikkaus epäonnistuu (Stevenson ym. 2017, Wustefeld-Janssen 2020). Erityisesti raajojen yläosien, hermokimpuissa sijaitsevien ja selkäydinkanaan ulottuvien perifeeristen hermotuppikasvainten poisto voi vaatia koko jalan amputaation, jotta kasvain saadaan poistettua kokonaan (Stee ym. 2017). Amputaatiota ei suositella, jos muissa raajoissa esiintyy vakava neurologinen tai ortopedinen sairaus, kuten vaikea nivelrikko, tai koiran ollessa hyvin ylipainoinen (Dickerson ym. 2015).

Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa raajan amputaation ei ole todettu lisäävän kokonaiselinaikaa verrattuna raajan säästävään kirurgiaan ja sen lisäksi tehtävään adjuvanttihoitoon (Alamanda ym. 2012, Stevenson ym. 2017). Koko raajan amputaatio vähentää pehmytkudossarkoomien uusiutumiseriskiä, mutta esimerkiksi Alamandan ym. (2012) tutkimuksessa uusiutumiseriski raajan amputaatiossa oli vain muutaman prosenttiyksikön pienempi verrattuna raajan säästävään kirurgiaan. Koirilla raajan amputaatiota suositetaan harvemmin kuin ihmisillä, sillä omistajat ajattelevat, ettei koira toivu leikkauksesta tai leikkaus on hyvin kivulias, koira ei pysty toimimaan ilman yhtä jalkaa tai amputaatiota ei haluta kosmeettisista syistä (Dickerson ym. 2015, Wustefeld-Janssens ym. 2020). Dickersonin ym. (2015) kyselytutkimuksessa useimmat omistajat, noin 91 % haastatelluista, olivat kuitenkin tyytyväisiä koiran elämälaatuun amputaation jälkeen.

6.1.5 Poistomarginaalien puhtaus

Kirurgisen poiston jälkeen kasvain on hyvä lähettää patologin tutkimukseen. Näytteestä tutkitaan, onko kasvain poistettu puhtain marginaalein. Poistomarginaalien puhtaus määritetään mittaamalla terveen kudoksen paksuus poistoreunan ja kasvaimen välillä. Mitä

epäsymmetrisemmin kasvain leviää ympäröiviin kudoksiin, sitä hankalampaa poistomarginaaleja on arvioida (Russell ym. 2017).

Pehmytkudossarkoomilla poistomarginaalit katsotaan täysin puhtaiksi, kun leikkausreunan ja sitä lähimpien kasvainsolujen etäisyys on vähintään 10 mm; puhtaiksi mutta kapeiksi, kun etäisyys on 1-9 mm, ja likaisiksi, kun kasvainsoluja havaitaan leikkausreunan alueella tai alle 1 mm etäisyydeltä siitä (McKee ym. 2004, Regan ym. 2013). Kasvaimen poistomarginaalit voivat kutistua viillon jälkeen ja formaliinikäsittelyssä, jolloin kliiniset ja histologiset marginaalit voivat poiketa toisistaan (Milovancev ym. 2018). Lisäksi histologisessa tutkimuksessa koko poistettua kudospalaa ei voida tutkia täydellisesti, sillä histologiset leikkeet tehdään vain tietyistä kohdista. Vaikka poistomarginaalit todetaan patologin lausunnossa puhtaiksi, voivat ne esimerkiksi kapeilla marginaaleilla poistetuissa kasvaimissa olla epäpuhtaat tutkimatta jääneissä kohdissa (Baker-Gabb ym. 2003, McKnee ym. 2004).

Poistomarginaalien puhtautta voidaan arvioida myös impressionäytteellä tai ottamalla koepala kasvaimen poistosta jääneen haavan reunoilta ennen haavan sulkua. Impressionäytteessä useilla objektilaseilla painetaan eri puolilta kasvainta välittömästi kirurgisen poiston jälkeen ja näytteet tutkitaan sytologisesti. Vaihtoehtoisesti poistohaavan reunoilta ja pohjalta voidaan ottaa useita noin 5x5 mm kokoisia kudospaloja histologista tutkimusta varten. Poistomarginaalit todetaan epäpuhtaiksi, jos näytteissä havaitaan kasvainsoluja (Milovancev ym. 2017). Impressionäyte voi antaa virhenegatiivisia tuloksia vähäisen solumäärän vuoksi (Milovancev ym. 2017) ja virhepositiivisia tuloksia ohutneulanäytteen tavoin muun muassa tulehdusmuutoksista. Tämän perusteella koepalan otto poistohaavan reunoilta antaa luotettavamman tuloksen (katsauksessa Johnson ja Myers 2017).

6.2 Välitön uusintapoisto

Välittömässä uusintapoistossa (primary re-excision) alkuperäisen kasvaimen poistopaikasta poistetaan jälkikäteen kirurgisesti vielä laajat marginaalit tervettä kudosta. Välitöntä uusintapoistoa suositellaan, jos poistomarginaalit todetaan histologisessa tutkimuksessa epäpuhtaiksi ja kyseessä on pahanlaatuisuusasteen III kasvain. Tavoitteena on pienentää todennäköisyyttä kasvaimen paikalliselle uusiutumiseen ja etäpesäkkeille sekä vähentää adjuvanttihoitojen tarvetta (Bacon ym. 2007). Baconin ym. (2007) tutkimuksessa välittömän uusintapoiston jälkeen noin 22 %:ssa poistetuista kudoksista todettiin vielä kasvainsoluja.

Välitön uusintapoisto pienensi todennäköisyyttä paikalliselle uusiutumiselle verrattuna myöhemmin tehtävään uusintapoistoon.

6.3 Adjuvanttihoidot

Adjuvanttihoidoilla tarkoitetaan leikkauksen jälkeen annettavia liitännäishoitoja, kuten sädehoitoa ja solusalpaajahoitoja. Jos pehmytkudossarkoomaa hoidetaan adjuvanttihoidoilla ilman kirurgiaa, on kyseessä vain palliatiivinen eli oireita lievittävä hoito (Stefanello ym. 2008). Palliatiivisella hoidolla on tarkoitus lievittää kasvaimen aiheuttamia oireita ja parantaa elämänlaatua. Sitä suositellaan, jos kasvaimen täydellinen poisto ei ole mahdollista tai kasvain on jo ehtinyt muodostaa etäpesäkkeitä (katsauksessa Boston ja Henderson 2014). Pahanlaatuisuusasteen I ja II kasvaimet eivät tarvitse adjuvanttihoitoa, jos ne on poistettu puhtaasti, jolloin kirurginen hoito on ollut parantava (teoksessa Liptak ja Forrest 2013).

6.3.1 Solusalpaajahoito

Solusalpaajahoitoa suositellaan yleisesti yksittäisille kasvaimille, joiden todennäköisyys lähettää etäpesäkkeitä on yli 50 % (katsauksessa Boston ja Henderson 2014). Pehmytkudossarkoomille leikkauksen jälkeistä solusalpaajahoitoa suositellaan, jos kyseessä on pahanlaatuisuusasteen III kasvain, kasvain on ehtinyt lähettää etäpesäkkeitä, kasvain sijaitsee vatsaontelossa tai suun alueella, ja jos kasvain on vaikea poistaa kokonaan sen sijainnin tai koon vuoksi (katsauksessa Rassnick 2003). Solusalpaajahoito voi olla perinteistä, jatkuvaa eli metronomista tai kohdennettua (katsauksessa Biller ym. 2016). Tyypillisesti solusalpaajahoito aloitetaan noin 10-14 päivää kirurgian jälkeen, kun sulamattomat ompeleet on poistettu ja leikkaushaava parantunut. Hoitoa ei suositella aloitettavaksi heti leikkauksen jälkeen, sillä jotkut solusalpaajat voivat vaikuttaa haavojen paranemiseen (katsauksessa Boston ja Henderson 2014).

Perinteisessä solusalpaajahoidossa solusalpaajaa annetaan suurimmalla mahdollisella annoksella (maximally tolerated dose, MTD). Annos uusitaan solusalpaajille herkkien kohdesolujen tiedetyn uusiutumisaikavälön kuluttua, yleensä noin 21 vuorokauden välein (teoksessa Liptak ja Forrest 2013). Koirilla parhaimmat tulokset kasvainsairauksien solusalpaajahoidoissa on saatu doksorubisiini-pohjaisilla protokollilla joko yksinään tai yhdistettynä syklofosfamidiin (Taulukko 2) (Selting ym. 2005). Doksorubisiini ja syklofosfamidi vaikuttavat suurilla annoksilla nopeasti jakautuviin soluihin estäen DNA-, RNA- ja proteiinisynteesiä sekä häiriten

nukleiinihappojen toimintaa (katsauksessa Biller ym. 2016). Selting ym. (2005) eivät kuitenkaan todenneet doksorubisiinilla merkittävää vaikutusta koirien pahanlaatuisten pehmytkudossarkoomien uusiutumisen- ja etäpesäkeriskiin tai elinajanodotteeseen. Ihmisillä tehokkaimpia solusalpaajia pehmytkudossarkoomien hoidossa ovat doksorubisiini ja ifosfamidi, mutta niilläkin vaste on ollut vain alle 30 %. Ihmisillä leikkauksen jälkeisen systeemisen solusalpaajahoidon on todettu pidentävän aikaväliä ennen kasvaimen uusiutumista, mutta ne eivät kuitenkaan ole pidentäneet elinajanodotetta (teoksessa Liptak ja Forrest 2013).

Taulukko 2. Solusalpaajahoidossa käytettyjen solusalpaajien annostelu koirien pehmytkudossarkoomien hoidossa.

Protokolla		Annostelu
Perinteinen solusalpaajahoito	Doksorubisiini	30 mg/m ² suonensisäisesti 14-21 vrk välein 5 kertaa ^{b,g}
	Doksorubisiini ja syklofosfamidi	30 mg/m ² suonensisäisesti 0-päivänä ja 50-75 mg/m ² suun kautta 2.-5. päivänä, toistetaan 21 vrk välein ^a
Jatkuva solusalpaajahoito	Syklofosfamidi	10-25 mg/m ² suun kautta kerran vuorokaudessa tai joka toinen päivä ^{d,e,f,g}
	Syklofosfamidi ja piroksikaami	10-25 mg/m ² ja 0,3 mg/kg suun kautta kerran vuorokaudessa tai joka toinen päivä ^{c,f}

Annokset koottu: katsauksessa Rassnick ym. 2003^a, Selting ym. 2005^b, Elmslie ym. 2008^c, Burton ym. 2011^d, Matsuyama ym. 2017^e, katsauksessa Gaspar ym. 2018^f, Iwaki ym. 2019^g.

Jatkuvassa solusalpaajahoidossa solusalpaajaa annetaan jatkuvasti pienellä annoksella (Taulukko 2). Sen etuna perinteiseen solusalpaajahoitoon on parempi sietokyky ja vähäisemmät haittavaikutukset, alhaisemmat kustannukset, omistajien tyytyväisyys, eläinten vähäisempi stressi, kun niitä voidaan lääkittää kotona, sekä pienempi todennäköisyys kasvainsolujen vastustuskyvylle lääkkeeseen (katsauksessa Gaspar ym. 2018). Jatkuvan solusalpaajahoidon vaikutus perustuu kasvaimen verisuonten uudismuodostuksen estämiseen. Jatkuvasti pienillä annoksilla annosteltuna solusalpaajat estävät verisuonten sisäpinnan solujen esiasteiden (proangiogenic circulating endothelial cells, CECs) pääsyä luuytimeen kasvaimen, ja aktivoivat angiogeneesi-inhibiittoriproteiini-trombospondiini-1:a (Burton ym. 2011). Lisäksi jatkuvassa solusalpaajahoidossa käytetyt solusalpaajat vähentävät säätelijä-T-solujen määrää

verenkierrassa ja estävät niiden toimintaa. Säätelijä-T-solut estävät kasvaimiin kohdistuvaa immuunivastetta, ja ihmisten ja koirien tietyissä kasvainsairauksissa niiden määrän on todettu olevan koholla verenkierrassa (Burton ym. 2011, Mitchell ym. 2012). Yleisin pehmytkudossarkoomien hoidossa käytetty solusalpaaja on syklofosfamidi, jonka on todettu sekä estävän verisuonimuodostusta että vähentävän säätelijä-T-solujen määrää (Burton ym. 2011). Jos hoito aloitetaan ennen kirurgiaa, se keskeytetään edellä mainittujen vaikutusten vuoksi vähintään viikko ennen kirurgiaa ja jatketaan taas noin kaksi viikkoa kirurgian jälkeen, kun leikkaushaavan parantumiseen liittyvä uudisverisuonitus on vähentynyt (katsauksessa Boston ja Henderson 2014). Syklofosfamidi on yleensä hyvin siedetty solusalpaaja. Sen yleisimpiä haittavaikutuksia ovat ruuansulatuskanavan oireet, kuten oksentelu ja syömättömyys, karvanlähtö, alhainen neutrofiilien määrä sekä steriili vertavuotava virtsarakontulehdus. Ruuansulatuskanavan oireet voivat johtua myös syklofosfamidin ohella annetusta tulehduskipulääkkeestä (Harper ja Blackwood 2017). Sivuvaikutusten esiintyessä syklofosfamidia voidaan antaa joka toinen päivä päivittäisen annostelun sijaan (Elmslie ym. 2008, Matsuyama ym. 2017).

Usein jatkuvan solusalpaajahoidon ohella annetaan tulehduskipulääkettä (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID), koirilla yleensä piroksikaamia tai meloksikaamia (Harper ja Blackwood 2017). Tulehduskipulääkkeet estävät kasvainten verisuonimuodostusta ja aktivoivat immuunipuolustusta kasvainta vastaan (katsauksessa Gaspar ym. 2018). Prostaglandiinisynteesiin osallistuvaa syklo-oksigenaasi-2-entsyymiä (COX-2) ilmennetään usein tavallista enemmän kasvainsoluissa. COX-2-yli-ilmentymisen ajatellaan edistävän kasvaimen kasvua ja stimuloivan verisuonimuodostusta, sillä siihen liittyy kasvutekijöiden, kuten VEGF:n, bFGF:n ja TGF- β :n, lisääntynyt määrä (Elmslie ym. 2008).

Kohdennetussa solusalpaajahoidossa potilaalle annetaan suun kautta tyrosiinikinaasi-inhibiittoria. Tyrosiinikinaasit tuottavat proteiineja, jotka osallistuvat solujen normaalin jakautumisen säätelyyn (katsauksessa Biller ym. 2016). Kasvainsoluissa näitä tyrosiinikinaasireittejä ei hiljennetä normaalisti, mikä mahdollistaa kasvainsolujen runsaan jakautumisen, verisuonimuodostuksen ja solukuolemaa estävien molekyylien tuottamisen (Avallone ym. 2017). Koirilla käytettyjä tyrosiinikinaasi-inhibiittoreita ovat tokeranibifosfaatti ja masitinibimesylaatti (katsauksessa Biller ym. 2016). Hiirikokeissa tyrosiinikinaasi-inhibiittoreiden on todettu vähentävän pehmytkudossarkoomien kasvua vähentämällä kasvainsolujen jakautumista ja verisuonimuodostusta (Mitchell ym. 2012, Avallone ym. 2017).

Lisäksi tokeranibifosfaatin on todettu vähentävän säätelijä-T-solujen määrää verenkierrossa. Tokeranibifosfaattia voidaan käyttää joko yksin tai yhdessä jatkuvasti annetun syklofosfamidin kanssa (Mitchell ym. 2012).

Eläinlääketieteessä solusalpaajahoitoa ei juurikaan käytetä neoadjuvanttihoitona eli ennen leikkausta annettavana liitännäishoitona, eikä siitä löydy juurikaan koirilla tehtyjä tutkimuksia. Jos solusalpaajahoitoa annetaan neoadjuvanttihoitona, on ennen kirurgiaa seurattava verenkuvaa (complete blood count, CBC), jotta verisoluarvot ovat normalisoituneet ennen kirurgista toimenpidettä (katsauksessa Boston ja Henderson 2014).

6.3.2 Sähköimpulssisolusalpaajahoito

Sähköimpulssisolusalpaajahoito on uusi hoitomenetelmä, jota on tutkittu eläimillä vasta viimeisen 15 aikana. Viime vuosina sen käyttö on lisääntynyt myös lemmikkien kasvainten hoidossa (katsauksessa Spugnini ja Baldi 2019a). Sähköimpulssisolusalpaajahoidossa potilaalle annostellaan ensin solusalpaajaa paikallisesti tai suonensisäisesti, minkä jälkeen kasvainalueelle kohdistetaan sähköimpulsseja. Sähköimpulssit lisäävät solukalvon läpäisevyyttä, jolloin muutoin solukalvoja heikosti läpäisevät solusalpaajamolekyylit pääsevät kasvainsolujen sisään. Seurauksena on kasvainsolujen solukuolema (Spugnini ym. 2007, Torrigiani ym. 2018, Spugnini ym. 2019b). Menetelmä on hyvin siedetty, eikä sillä ole juurikaan koko elimistöön liittyviä haittavaikutuksia. Lisäksi paikallisesti annosteltuna sen turvallinen annosväli on suurempi, jolloin hoidossa voidaan käyttää suurempia lääkeannoksia (Spugnini ym. 2011). Paikallinen sähköimpulssisolusalpaajahoito voi aiheuttaa leikkaushaavan paranemisen hidastumista, haavan aukeamista ja paikallisia ihovaurioita (Torrighiani ym. 2018). Sähköimpulssisolusalpaajahoito sopii esimerkiksi epäpuhtaasti poistettujen raajojen alueiden pehmytkudossarkoomien hoitoon (Spugnini y. 2008).

Sähköimpulssisolusalpaajahoito tehdään eläimillä rauhoituksessa tai yleisanestesiassa (katsauksessa Spugnini ja Baldi 2019a). Rauhoituksen ja anestesian induktion jälkeen hoidettava kasvainalue puudutetaan paikallisesti esimerkiksi lidokaiinilla. Paikallisesti sähköimpulssisolusalpaajahoidossa voidaan annostella joko bleomysiiniä tai sisplatiinia. 5-8 minuuttia annostelun jälkeen hoidettavaan alueeseen kohdistetaan sähköimpulsseja (Spugnini ym. 2007, Torrigiani ym. 2018). Hoito toistetaan kahden viikon kuluttua (katsauksessa Spugnini ja Baldi 2019a, Spugnini ym. 2019b). Paikallisen sisplatiinin kanssa voidaan käyttää suonensisäisesti annosteltua bleomysiiniä. Suonensisäisesti annetun bleomysiinin tarkoitus on

lisätä solusalpaajan jakautumista kasvaimen alempiin osiin, kun taas paikallinen sisplatiini lisää vaikutusta pinnallisissa osissa (Spugnini ym. 2019b). Paikallisesti annosteltuna sisplatiini pääsee helpommin kasvainsoluihin kuin systeemisesti annosteltuna, sillä systeemisesti annettuna lääkeaineen täytyy läpäistä myös verisuonten seinämät. Lisäksi lääkeaine pääsee myös kasvaimen niihin osiin, joissa verenkierto on heikompi (Spugnini ym. 2011).

6.3.3 Sädehoito

Sädehoidon on todettu koirilla olevan tehokas tapa pidentää elinikää ja parantaa ennustetta pehmytkudossarkoomien hoidossa erityisesti, jos kasvain poistetaan vain marginaalisesti tai poistomarginaalit todetaan epäpuhtaiksi. Lisäksi sen avulla voidaan säästyä radikaalilta kirurgialta, kuten jalan amputaatiolta. Sädehoitoa voidaan käyttää adjuvanttihoitona joko ennen leikkausta tai leikkauksen jälkeen (Forrest ym. 2000, McKnight ym. 2000). Suomessa ei kuitenkaan ole saatavilla sädehoitoa, mutta muualla Euroopassa on noin 25 paikkaa, joissa sädehoidon saaminen lemmikille on mahdollista. Näistä Suomea lähimmät sijaitsevat Ruotsissa ja Saksassa (Vos 2016).

Leikkauksen jälkeinen sädehoito aloitetaan 2-4 viikon kuluttua kasvaimen kirurgisesta poistosta, jotta se ei vaikuta haavan paranemiseen. Lisäksi sen ajatellaan tällöin tehoavan paremmin kasvainsoluihin. Kirurgian jälkeen kudoksissa on aina jonkin verran paikallista turvotusta, tulehdusreaktiota ja heikompi verenkierto, minkä vuoksi kasvainsolut eivät jakaudu niin aktiivisesti (Demetriou ym. 2012). Sädehoitoa annetaan päivittäisinä kerta-annoksina eli fraktioina, kunnes haluttu kokonaisannos tulee täyteen. Kerta-annokset ovat yleensä noin 3-4,2 Gy (Gray), ja niitä annetaan viikon jokaisena arkipäivänä tai esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina, niin pitkään, että saavutetaan 42-63 Gy:n kokonaisannos. Hoitokertojen määrä vaihtelee 10-21 kerran välillä (Forrest ym. 2000, McKnight ym. 2000). Suositeltavaa on, että kokonaisannos on yli 50 Gy, jolloin hoitovaste on parempi. Sädehoitoa voidaan tehostaa lämmön avulla (teoksessa Liptak ja Forrest 2013). Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää hieman korkeampaa kerta-annosta, 8-9 Gy, neljänä hoitokertana seitsemän päivän välein, jolloin kokonaisannokseksi saadaan 32-36 Gy. Vaste voi olla lyhytkestoisempi mutta esimerkiksi toistuvien nukutusten määrä vähenee (Lawrence ym. 2007, Demetriou ym. 2012).

Ennen leikkausta annettavan sädehoidon tavoitteena on helpottaa tulevaa kirurgista toimenpidettä pienentämällä kasvainta tai inaktivoimalla sen reuna-alueilla olevat kasvainsolut, jolloin riski leikkausalueen saastumiselle kasvainsoluilla on pienempi. Muita ennen leikkausta

annettavan sädehoidon etuja on pienempi säteilytettävä alue, mikä vähentää säteilyn toksisia vaikutuksia terveeseen kudokseen (McKnight ym. 2000). Leikkauksen jälkeisessä sädehoidossa säteilyä kohdistetaan leikkausarven lisäksi sitä ympäröivään terveeseen kudokseen, noin 3 cm marginaalien alueelle, jolloin riski paikallisille haittavaikutuksille on suurempi. Ennen leikkausta annettava sädehoito voi vaikuttaa haavan paranemiseen (Forrest ym. 2000).

Koirat sietävät melko suuriakin, ainakin Forrest ym. (2000) ja McKnight ym. (2000) tutkimuksissa käytettyjä säteilyannoksia. Sädehoitoon liittyy kuitenkin sekä välittömästi että myöhemmin ilmeneviä haittavaikutuksia. Välittömiä haittavaikutuksia ovat ihon punoitus, haavaumat ja tulehtuminen. Myöhemmin ilmeneviä haittavaikutuksia ovat luun kuolioituminen, patologiset murtumat ja paikalliset verenkiertohäiriöt. Lisäksi sädehoito voi altistaa uuden kasvaimen kehittymiselle säteilyalueelle (McKnight ym. 2000). Myöhemmät haittavaikutukset ilmenevät yleensä 3-6 kuukauden kuluttua sädehoidosta ja niiden vakavuus riippuu säteilyannoksesta. Ne ovat usein myös pysyviä ja eteneviä (Lawrence ym. 2007).

6.4 Muu tukihoito

Varsinaisten kasvainhoitojen lisäksi potilaalle on tarjottava tukihoitoa, jonka tavoitteena on parantaa elämänlaatua, hoitaa mahdollisten lääkitysten ja hoitojen aiheuttamia sivuvaikutuksia sekä lievittää kipua ja epämukavuutta. Solusalpajien yleisimmät haittavaikutukset ovat oksentelu, pahoinvointi, syömättömyys, ripuli, karvanlähtö ja verisolumuodostuksen heikkeneminen luuytimessä. Ruuansulatuskanavan oireilua voidaan hoitaa lääkkeellisesti pahoinvoinnineläkkeillä, mahansuojälääkkeillä ja ulostetta kiinteyttävillä valmisteilla (katsauksessa Biller ym. 2016). Mahdollinen kipu ja ontuminen voi johtua joko kirurgiasta, kasvaimesta itsestään tai muista sairauksista, kuten nivelrikosta, ja sitä hoidetaan kipulääkityksillä (katsauksessa Biller ym. 2016). Sädehoidon paikallisvaikutuksia voidaan hoitaa systeemisesti tulehduskipulääkkeillä ja ihovaurioiden paikallishoidolla (katsauksessa Boston ja Henderson 2014).

7 ENNUSTE

Pehmytkudossarkoomien ennuste on yleisesti hyvä. Haastavinta niiden hoidossa on kirurginen poisto riittävin marginaalein (teoksessa Liptak ja Forrest 2013). Yleisesti pehmytkudossarkoomien uusiutumiseriski on pieni, mutta epäpuhtaat marginaalit ja korkea pahanlaatuisuusaste lisäävät riskiä paikalliselle uusiutumiselle. Erityisesti pahanlaatuisuusasteen I ja II kasvaimet lähettävät vain harvoin etäpesäkkeitä, mutta pahanlaatuisuusasteen III kasvaimilla etäpesäkeriski on suurempi. Epäpuhtaiden poistomarginaalien ja pahanlaatuisuusasteen lisäksi pehmytkudossarkoomien ennusteeseen voivat vaikuttaa muun muassa histologinen alatyypin, kasvaimen koko ja sijainti, histologiset muutokset ja kasvaimen invasiivisuus sekä kasvainsairauden levinneisyysaste (katsauksessa Dennis ym. 2011). Koska potilaat ovat tyypillisesti iäkkäämpiä koiria, ne usein kuolevat tai lopetetaan muiden terveysongelmien tai elämänlaatua heikentävien tekijöiden, kuten nivelrikon, sokeuden, kuurouden, sydämen vajaatoiminnan tai toisen kasvainsairauden, vuoksi (McSporran 2009, Milovancev ym. 2020).

7.1 Kasvaimen uusiutuminen

Etäpesäkkeitä todennäköisempää on kasvainten uusiutuminen epäpuhtaan kirurgisen poiston jälkeen. Epäpuhtaan poiston jälkeen todennäköisyys uusiutumiselle on jopa kymmenen kertaa suurempi kuin puhtailla marginaaleilla poistetuilla pehmytkudossarkoomilla (katsauksessa Rassnick 2003). Myös kapein, alle 1 cm, marginaaleilla poistetuilla kasvaimilla uusiutumiseriski on suurempi, sillä niissä on todennäköisemmin jäänyt jäljelle mikroskooppista kasvainkudosta (McKee ym. 2004). Pahanlaatuisuusasteen I kasvaimilla uusiutumiseriski on kuitenkin hyvin pieni, joten niitä ei ole tarpeen leikata uudestaan, vaikka kasvain olisikin alun perin poistettu epäpuhtain marginaalein. Sen sijaan pahanlaatuisuusasteen II ja III uusiutuvat todennäköisemmin ja voivat vaatia uuden leikkauksen (McSporran 2009). McSporran (2009) mukaan pahanlaatuisuusasteen I ja II kasvaimet uusiutuvat noin 7-35 %:n todennäköisyydellä. Pahanlaatuisuusasteen III kasvaimet sen sijaan uusiutuvat jopa 75-80 %:ssa tapauksista (McSporran 2009, Prpich ym. 2014). Perifeerisillä hermotuppikasvaimilla uusiutumiseriskiä lisää niiden sijainti lähempänä selkärankaa ja ulottuminen selkäydinkanavaan, jolloin kasvaimen täydellinen poisto ilman amputaatiota on hankalaa. Jos hermojuuressa tai -kimpussa sijaitseva tai selkäyttimeen ulottuva kasvain saadaan poistettua kokonaan, on uusiutumiseriski kuitenkin pieni ja ennuste hyvä (Stee ym. 2017).

Milovancevin ym. (2020) prospektiivisessä tutkimuksessa seurattiin kahden vuoden ajan koiria, joilta oli poistettu kirurgisesti pehmytkudossarkooma tai syöttösolukasvain. Leikkausmarginaalien leveys vaihteli kapeimmasta kohdasta 3-30 mm välillä ja jopa kolmasosa kasvaimista poistettiin alle 2 cm marginaalein. Histologisesti osalla kasvaimista puhtaiden marginaalien leveys oli alle 0-1 mm. Tutkimuksen aikana koirat tutkittiin kolmen, kuuden, 12, 18 ja 24 kuukauden kuluttua leikkauksesta ja mahdolliset haava-alueiden muutokset, joita epäiltiin uusiutuneiksi kasvaimiksi, tutkittiin. Tutkimuksessa oli 19 pehmytkudossarkooma (18 koiralla), ja yhdelläkään kasvain ei uusiutunut tai lähettänyt etäpesäkkeitä kahden seurantavuoden aikana. 14 koira lopetettiin muun syyn kuin pehmytkudossarkooman vuoksi. Tulosten perusteella koirat voivat elää useamman vuoden ilman pehmytkudossarkooman uusiutumista tai leviämistä, vaikka kasvainta ei saataisi poistettua laajoin marginaalein. Chasen ym. (2009) retrospektiivisessä tutkimuksessa alle 10 % 104 pehmytkudossarkoomasta poistettiin vähintään 3 cm marginaalein, ja yli 40 % marginaalisesti. Marginaalisen poiston jälkeen noin 29 %, kapeilla marginaaleilla poistetuista kasvaimista 17 % ja laajoilla marginaaleilla poistetuista kasvaimista 20 % uusiutui 7-2627 päivän seuranta-ajan kuluessa. Koiria seurattiin keskimäärin 1013 päivää kasvaimen poiston jälkeen. 83 koira oli jo kuollut tutkimusta tehdessä ja näistä noin 22 % pehmytkudossarkoomasta johtuen. Tutkimuksessa uusiutumisriski ei merkittävästi riippunut marginaalien leveydestä, mutta oli hieman suurempi marginaalisesti poistetuilla pehmytkudossarkoomilla.

7.2 Etäpesäkkeet

Pehmytkudossarkoomien etäpesäkeriski riippuu merkittävästi kasvaimen pahanlaatuisuusasteesta. Ihon ja ihonalaiskudoksen pehmytkudossarkoomat lähettävät etäpesäkkeitä 7-13 % tapauksista, kun kyseessä on pahanlaatuisuusasteen I kasvain. Pahanlaatuisuusasteen II pehmytkudossarkoomista 7-33 % ja pahanlaatuisuusasteen III pehmytkudossarkoomista 22-44 % lähettää etäpesäkkeitä (katsauksessa Dennis ym. 2011). Pehmytkudossarkoomat lähettävät etäpesäkkeitä tyypillisesti vasta kasvainsairauden myöhäisessä kehitysvaiheessa (teoksessa Liptak ja Forrest 2013). Etäpesäkeriski voi vaihdella myös kasvaintyyppin mukaan. Esimerkiksi ruansulatuskanavan leiomyosarkoomat lähettävät etäpesäkkeitä 16-38 %:ssa tapauksista (Cohen ym. 2003a).

7.3 Ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä

Pehmytkudossarkoomien pahanlaatuisuusaste on merkittävin ennusteeseen vaikuttava tekijä. Myös kasvaimen alatyyppejä voi vaikuttaa ennusteeseen, vaikka eri pehmytkudossarkoomat käyttäytyvät pääosin samalla tavalla. Esimerkiksi ihmisillä leiomyosarkoomalla ja pahanlaatuisilla perifeerisillä hermotuppikasvaimilla on yleisesti muita alatyyppejä huonompi ennuste, riippumatta pahanlaatuisuusasteesta (Canter ym. 2010). Joidenkin tutkimusten mukaan verisuonten seinämien pehmytkudoskasvaimet ovat hyvänlaatuisempia kuin muut pehmytkudossarkoomat ja niiden uusiutumisen riski on hyvin pieni (Bray ym. 2014). Sen sijaan rhabdomyosarkoomilla on todettu olevan huonompi ennuste kuin muilla alatyypeillä (LaDouceur ym. 2017).

Kasvaimen koko ja sijainti eivät vaikuta yhtä merkittävästi pehmytkudossarkoomien ennusteeseen kuin esimerkiksi pahanlaatuisuusaste (Bray ym. 2014). Stefanellon ym. (2011) tutkimuksessa yli 5 cm kokoisilla hemangioperisytomilla oli kuitenkin jopa seitsemänkertainen todennäköisyys uusiutua verrattuna pienempiin kasvaimiin. Raajojen alueen pehmytkudossarkoomien on tutkimuksissa todettu olevan hyvänlaatuisempia kuin muualla elimistössä sijaitsevien kasvainten (Stefanello ym. 2008). Chasen ym. (2009) tutkimuksessa elinaika pehmytkudossarkooman toteamisen jälkeen oli keskimäärin pidempi, jos kasvain sijaitsi raajojen alueella kuin jos se sijaitsi vartalon tai pään alueella. Sisäelimissä sijaitsevat pehmytkudossarkoomat, kuten leiomyosarkoomat, ovat käytökseltään pahanlaatuisempia, ja niillä on suurempi etäpesäkeriski ja heikompi ennuste kuin ihon ja ihonalaiskudoksen kasvaimilla (Linden ym. 2019). Myös suun alueen pehmytkudossarkoomilla on muissa paikoissa sijaitsevia kasvaimia huonompi ennuste ja lyhyempi elinajanodote (Forrest ym. 2000).

Histologisista muutoksista paikalliselle uusiutumisen ja etäpesäkkeiden muodostumiselle altistavat korkea mitoitettu aktiivisuus, kudoksen suuri osuus, infiltraatiivinen kasvutapa ja epäpuhtaat poistomarginaalit (Engellau ym. 2005, McSparran 2009). Jos kudoksen osuus on yli 10 %, on pehmytkudossarkoomasta johtuva kuolema kolme kertaa todennäköisempää kuin kudoksen ollessa alle 10 % (katsauksessa Rassnick 2003). Korkea mitoitettu aktiivisuus on liitetty suurempaan uusiutumisen- ja etäpesäkeriskiin. Kun mitoitettu aktiivisuus on yli yhdeksän mitoitusta näkökenttää kohti, on ennuste huonompi. Tällöin myös pehmytkudossarkooman pahanlaatuisuusaste on korkeampi (katsauksessa Dennis ym. 2011, Linden ym. 2019). Stee ym. (2017) tutkimuksessa koirilla, joiden perifeerisessä

hermotuppikasvaimessa todettiin histologisessa tutkimuksessa infiltraatiivinen kasvutapa, keskimääräinen elinaika kirurgian jälkeen oli noin 26 kuukautta, kun taas ei-infiltraatiivisessa kasvutavassa elinaika oli noin 80 kuukautta. Myös Engellaun ym. (2005) tutkimuksessa kasvaimen invasiivisuus ja infiltraatiivinen kasvutapa olivat merkittävä uusiutumiseriskin ja elinajanodotteeseen vaikuttava tekijä.

Puhtaat poistomarginaalit pienentävät merkittävästi riskiä kasvaimen paikalliselle uusiutumiselle (McSporran 2009). Jos likaiset poistomarginaalit korjataan kirurgisesti poistamalla heti, ei uusiutumiseriski kasva, vaan vastaa alun perin puhtaasti poistetun kasvaimen uusiutumiseriskiä (Bacon ym. 2007).

Myös kromosomi- ja geenitason muutokset vaikuttavat ennusteeseen. Kreilmeier ym. (2017) mukaan vaihtoehtoinen telomeerin piteneminen, ALT, on yleisempi erityisesti aggressiivisissa ja vaikeammin hoidettavissa kasvaimissa, ja ainakin ihmisillä se heikentää ennustetta. Jos p53-mutaatiot ja *mdm2*-monistuminen esiintyvät yhdessä, on ennuste yleensä huonompi kuin geenimuutosten esiintyessä yksinään. Löydösten perusteella kasvainten genotyyppinen tutkimus voi antaa tietoa kasvaimen pahanlaatuisuudesta ja ennusteesta (Kreilmeier 2017, Nasir ym. 2001).

8 POHDINTA

Pehmytkudossarkoomia esiintyy tyypillisesti iäkkäämmillä keskikokoisilla tai suurirotoisilla koirilla (teoksessa Nimwegen ja Kirpensteijn 2018). Yleisin sijainti kasvaimille on raajojen iho ja ihonalaiskudos. Vaikka pehmytkudossarkoomat ovat pahanlaatuisia kasvaimia, ne eivät käyttäydy niin aggressiivisesti kuin esimerkiksi hemangiosarkoomat. Ne ovat tyypillisesti hitaasti kasvavia ja omistaja on saattanut havaita massamuutoksen jo pidemmän aikaa sitten (katsauksessa Bray 2016). Pehmytkudossarkoomat voidaan luokitella ihmisten vastaavien kasvainten tavoin eri alatyyppeihin, tosin useissa teoksissa ja julkaisuissa ne on luokiteltu ihmisten pehmytkudossarkoomia yksinkertaisemmin (teoksessa Ryan ym. 2012, teoksessa Nimwegen ja Kirpensteijn 2018). Tämänhetkisen tutkimustiedon mukaan alatyypin tietäminen hoitoa suunnitellessa ei koirilla ole yhtä merkittävää kuin ihmisillä (katsauksessa Dennis ym. 2011).

Diagnoosia tehdessä on tärkeää ottaa koepala, sillä tutkimusten perusteella ohutneulanäyte ei useimmiten ole diagnostinen (Baker-Gabb ym. 2006). Kliinisen yleistutkimuksen ohella koepalalla vaikuttaa olevan eniten merkitystä päätettäessä tarvittavia jatkotutkimuksia ja suunnitellessa hoitoa. Ohutneulanäyte on kuitenkin helppo ottaa, joten yleensä sytologinen tutkimus tehdään ensimmäisenä, kuten minkä tahansa kasvainmuutoksen kohdalla (Ghisleni ym. 2006, Perry ym. 2012). Mikäli soluja ei irtoa, on suositeltavaa ottaa suoraan koepala patologin tutkimusta varten (katsauksessa Dennis ym. 2011, Yap ym. 2016). Koepala on melko pieni rauhoituksessa tehtävä toimenpide, joten omistajille olisi hyvä painottaa, että sen avulla saadaan tietoa myös mahdollisesta ennusteesta. Muita jatkotutkimuksia, kuten diagnostista kuvantamista, voidaan miettiä, kun histologinen tulos on tullut. Jatkotutkimusten tarpeeseen vaikuttaa erityisesti kasvaimen pahanlaatuisuusaste, sillä pahanlaatuisemmat pehmytkudossarkoomat vaativat aggressiivisempaa hoitoa (katsauksessa Dennis ym. 2011, Yap ym. 2016). Erityisesti suuret ja hankalissa paikoissa sijaitsevat kasvaimet voivat vaatia CT- tai magneettikuvausta, mutta pienille ja vain ihossa oleville kasvaimille riittää yleensä kirurginen poisto ilman tarkempaa kuvantamista. Lisäksi jos kasvain kiinnittyy tiukasti alla oleviin kudoksiin, voi se olla käytökseltään aggressiivisempi, jolloin se voi vaatia laajempaa kirurgiaa (teoksessa Ryan ym. 2012). Omistajan kanssa olisi keskusteltava pehmytkudossarkoomien tyypillisestä käyttäytymisestä, mahdollisesta uusiutumisariskistä ja ennusteeseen vaikuttavista tekijöistä. Vaikka ennen poistoa otetusta koepalasta olisi saatu jonkinlainen diagnoosi, on tärkeää lähettää myös poistettu kasvain histologiseen tutkimukseen diagnoosin varmistamiseksi ja poistomarginaalien arvioimiseksi.

Pehmytkudossarkoomien poistossa tavoitteena on poistaa kasvain puhtailla poistomarginaaleilla. Suuria ja hankalassa paikassa sijaitsevia kasvaimia voi olla hankala saada poistettua riittävillä marginaaleilla ilman radikaalia poistoa tai ihosiirteitä. Niitä voidaan myös harkita poistettavaksi kapeammilla marginaaleilla (McKee ym. 2004, McSporrin 2009). Kunkin potilaan kohdalla leikkaushoitoa suunniteltaessa on tehtävä hyöty-haitta-arvio, kun päätetään leikkausmarginaalien laajuutta sekä mahdollisia adjuvanttihoitoja. Pehmytkudossarkoomat kuten myös useat muut kasvainsairaudet esiintyvät tyypillisesti vanhemmilla koirilla (Dobson ym. 2002). Jos marginaalisen poiston vaihtoehtona on jalan amputaatio, voi vanhemmalla potilaalla olla järkevämpää tyytyä kapeampaan poistoon kasvaimen pahanlaatuisuusasteesta riippumatta, sillä koiran elinikä ei todennäköisesti muutenkaan ole kovin pitkä. Iäkkäillä koirilla voi myös olla muita sairauksia, kuten sydämen tai munaisten vajaatoiminta ja nivelrikko, jotka vaikuttavat kokonaisennusteeseen ja voivat johtaa eutanasiaan ennen kasvainsairautta (teoksessa Farese ym. 2018, Milovancev ym. 2020). Lisäksi adjuvanttihoitoja suunniteltaessa tulee aina miettiä, parannetaanko niillä potilaan elämänlaatua. Mikäli adjuvanttihoitoista ja laajasta tai radikaalista kirurgiasta ei todeta olevan merkittävää etua pelkkään marginaaliseen poistoon verrattuna, ei niitä ole järkevää suositella omistajalle. Toisaalta eläinlääketiede on kehittynyt ja kehittyä koko ajan eteenpäin ja omistajat ovat alkaneet vaatia lemmikeilleen edistyneempiä hoitomuotoja. Tämän vuoksi adjuvanttihoitoja tarjotessa olisi mainittava myös esimerkiksi sädehoidon mahdollisuus ulkomailta (Vos 2016), sillä sen on tutkimuksissa todettu pidentävän koirien elinikää pehmytkudossarkooman kirurgisen poiston jälkeen (Forrest ym. 2000, McKnight ym. 2000).

Koska Suomessa sädehoito ei tällä hetkellä ole eläimille mahdollista (Vos 2016), voidaan vaihtoehtoisesti käyttää solusalpaajahoitoa tai sähköimpulssisolusalpaajahoitoa. Perinteisestä solusalpaajahoidosta ei ole todettu olevan apua (Selting ym. 2005), mutta metronominen ja sähköimpulssisolusalpaajahoito voivat ehkäistä kasvaimen uusiutumista (Elmslie ym. 2008, Burton ym. 2011, Spugnini ym. 2019b, Torrigiani ym. 2019). Niitä on syytä kokeilla erityisesti, jos omistaja on siihen halukas. Solusalpaajahoidojen ja eri solusalpaajien tehosta juuri pehmytkudossarkoomiin löytyy kuitenkin vain vähän tutkimusnäyttöä, joten omistajalle on kerrottava, ettei solusalpaajahoito ole parantava tai varmasti tehoava.

Pehmytkudossarkoomien ennuste on puhtaan kirurgisen poiston jälkeen yleensä hyvä ja esimerkiksi pahanlaatuisuusasteen I kasvaimille kirurgia on parantava hoito (teoksessa Liptak

ja Forrest 2013). Yleisesti pehmytkudossarkoomien uusiutumis- ja etäpesäkeriski on pieni, mutta erityisesti epäpuhdas poisto altistaa paikalliselle uusiutumiselle (McKee ym. 2004). Uudemmissa tutkimuksissa tuli kuitenkin mielenkiintoisesti esille, että pehmytkudossarkoomat eivät välttämättä uusiudu pitkänkään ajan kuluttua (Chase ym. 2009, Milovancev ym. 2020). Seuranta-ajat prospektiivisissä tutkimuksissa ovat kuitenkin melko lyhyitä, yleensä vain muutaman vuoden, ja kasvaimet saattavat uusiutua tai kasvainsairaus edetä vasta myöhemmin. Erityisesti iäkkäät potilaat voivat pärjätä useita vuosia ilman, että kasvain uusiutuu, vaikka se olisi poistettu kapeilla marginaaleilla (McSporran 2009).

Tällä hetkellä useimmat koirien pehmytkudossarkoomista tehdyt tutkimukset ovat retrospektiivisiä, mikä vaikuttaa tutkimustulosten merkittävyyteen. Koirilla tarvittaisiin lisää prospektiivisiä ja satunnaistettuja tutkimuksia pehmytkudossarkoomien ennusteesta ja siihen vaikuttavista tekijöistä. Esimerkiksi eri laajuisilla marginaaleilla tehdyt poistot ja erilaisten adjuvanttihoitojen teho kirurgian lisäksi antaisivat lisää keinoja eläinlääkärille suositella omistajalle juuri tiettyä hoitoa. Tällaisten tutkimusten toteuttamisessa haastavaa voi olla pehmytkudossarkoomien vaihtelu muun muassa sijainnin, koon ja invasiivisuuden suhteen sekä niiden hidas kasvu ja kasvainsairauksien huono ennustettavuus (katsauksessa Bray 2016, teoksessa Farese ym. 2018). Lisäksi olisi mielenkiintoista tietää enemmän pehmytkudossarkoomien eri alatyypin biologisesta käyttäytymisestä ja niiden vaikutuksesta ennusteeseen. Ihmisillä pehmytkudossarkoomien luokittelu on kuitenkin tärkeä osa diagnostiikkaa ja hoidon suunnittelua (katsauksessa Dennis ym. 2011, Boerkamp ym. 2016), joten tällä luulisi olevan jonkin verran merkitystä myös koirien pehmytkudossarkoomissa.

9 LÄHDELUETTELO

Alamanda VK, Crosby SN, Archer KR, Song Y, Schwartz HS, Holt GE. Amputation for extremity soft tissue sarcoma does not increase overall survival: A retrospective cohort study. *EJSO* 2012, 38: 1178-1183.

Aper RL, Smeak DD. Clinical Evaluation of Caudal Superficial Epigastric Axial Pattern Flap Reconstruction of Skin Defects in 10 Dogs (1989-2001). *J Am Anim Hosp Assoc* 2005, 41: 185-192.

Avallone G, Helmbold P, Caniatti M, Stefanello D, Nayak RC, Roccabianca P. The Spectrum of Canine Cutaneous Perivascular Wall Tumors: Morphologic, Phenotypic and Clinical Characterization. *Vet Pathol* 2007, 44: 607-620.

Avallone G, Pellegrino V, Roccabianca P, Lepri E, Crippa L, Beha G, Tolla L, Sarli G. Tyrosine Kinase Receptor Expression in Canine Liposarcoma. *Vet Pathol* 2017, 54: 212-217.

Bacon NJ, Dernell WS, Ehrhart N, Powers BE, Withrow SJ. Evaluation of primary re-excision after resented inadequate resection of soft tissue sarcomas in dogs: 41 cases (1999-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2007, 230: 548-554.

Baez JL, Hendrick MJ, Shofer FS, Goldcamp C, Sorenmo KU. Liposarcomas in dogs: 56 cases (1989-2000). *J Am Vet Med Assoc* 2004, 224: 887-891.

Baker-Gabb M, Hunt GB, France MP. Soft tissue sarcomas and mast cell tumours in dogs; clinical behaviour and response to surgery. *Aust Vet J* 2003, 81: 732-738.

Beacham DA, Cukierman E. Stromatogenesis: The changing face of fibroblastic microenvironments during tumor progression. *Semin Cancer Biol* 2005, 15: 329-341.

Beal MW, McGuire LD, Langohr IM. Axillary artery tumor embolism secondary to mitral valve myxosarcoma in a dog. *J Vet Emerg Crit Car* 2014, 24: 751-758.

Biller B, Berg J, Garrett L, Ruslander D, Wearing R, Abbott B, Patel M, Smith D, Bryan C. 2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats*. J Am Anim Hosp Assoc 2016, 52: 181-204.

Boerkamp KM, Teske E, Boon LR, Grinwis GCM, Bossche L, Rutterman GR. Estimated incidence rate and distribution of tumours in 4,653 cases of archival submissions derived from the Dutch golden retriever population. BMC Vet Res 2014, 10:34.

Boerkamp KM, Hellmén E, Willén H, Grinwis GCM, Teske E, Rutterman GR. Unclassified sarcomas: a study to improve classification in a cohort of Golden Retriever dogs. J Vet Diagn Invest 2016, 28: 623-631.

Boston S, Henderson RA. Role of Surgery in Multimodal Cancer Therapy for Small Animals. Vet Clin Small Anim 2014, 44: 855-870.

Bray JP. Soft tissue sarcoma in the dog – Part 1: a current review. J Small Anim Pract 2016, 57: 510-519.

Bray JP, Polton GA, McSparran KD, Whitbread TM. Canine Soft Tissue Sarcoma Managed in First Opinion Practice: Outcome in 350 Cases. Vet Surg 2014, 43:774-782.

Brønden LB, Eriksen T, Kristensen AT. Mast cell tumors and other skin neoplasia in Danish dogs – data from the Danish Veterinary Cancer Registry. Acta Vet Scand 2010, 52: 6.

Burton JH, Mitchell L, Thamm DH, Dow SW, Biller BJ. Low-Dose Cyclophosphamide Selectively Decreases Regulatory T Cells and Inhibits Angiogenesis in Dogs with Soft Tissue Sarcoma. J Vet Intern Med 2011, 25: 920-926.

Campos CB, Nunes FC, Gamba CO, Damasceno KA, Souza CM, Campos LC, Cassali GD. Canine low-grade intra-orbital myxosarcoma: case report. Vet Ophthalmol 2015, 18: 251-253.

Canter RJ, Beal S, Borys D, Martinez SR, Bold RJ, Robbins AS. Interaction of Histologic Subtype and Histologic Grade in Predicting Survival for Soft-Tissue Sarcomas. J Am Coll Surg 2010, 210: 191-198.

Chase D, Bray J, Polton G. Outcome following removal of canine spindle cell tumours in first opinion practice: 104 cases. *J Small Anim Pract* 2009, 50: 568-574.

Cohen M, Post GS, Wright JC. Gastrointestinal Leiomyosarcoma in 14 Dogs. *J Vet Intern Med* 2003a, 17: 107-110.

Cohen M, Bohling MW, Wright JC, Welles EA, Spano JS. Evaluation of sensitivity and specificity of cytologic examination: 269 cases (1999-2000). *J Am Vet Med Assoc* 2003b, 222: 964-967.

Cuddy LC. Wound Closure, Tension-Relieving Techniques, and Local Flaps. *Vet Clin Small Anim* 2017, 47: 1221-1235.

Demetriou JL, Brearley MJ, Constantino-Casas F, Addington C, Dobson J. Intentional marginal excision of canine limb soft tissue sarcomas followed by radiotherapy. *J Small Anim Pract* 2012, 53: 174-181.

Dennis MM, McSporran KD, Bacon NJ, Schulman FY, Foster RA, Powers BE. Prognostic Factors for Cutaneous and Subcutaneous Soft Tissue Sarcomas in Dogs. *Vet Pathol* 2011, 48: 73-84.

Dickerson VM, Coleman KD, Ogawa M, Saba CF, Cornell KK, Radlinsky MG, Schmiedt CW. Outcomes of dogs undergoing limb amputation, owner satisfaction with limb amputation procedures, and owner perceptions regarding postsurgical adaptation: 64 cases (2005-2012). *Am Vet Med Assoc* 2015, 247: 786-792.

Dobson JM, Samuel S, Milstein H, Rogers K, Wood JLN. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *J Small Anim Pract* 2002, 43: 240-246.

Ehrhart NP, Withrow SJ. Biopsy Principles. Teoksessa: Withrow & McEwen's (toim.) *Small Animal Clinical Oncology*. 5. p. Elsevier, St. Luis, Missouri, Yhdysvallat 2013. 143-148.

Elmslie RE, Glawe P, Dow SW. Metronomic Therapy with Cyclophosphamide and Piroxicam Effectively Delays Tumor Recurrence in Dogs with Incompletely Resected Soft Tissue Sarcomas. *J Vet Intern Med* 2008, 22: 1373-1379.

Engellau J, Bendahl PO, Persson A, Domanski HA, Åkerman M, Gustafson P, Alvegård TA, Nilbert M, Rydholm A. Improved prognostication in soft tissue sarcoma: independent whole-tumor sections and tissue microarrays. *Hum Pathol* 2005, 36: 994-1002.

Ettinger SN, Scase TJ, Oberthaler KT, Craft DM, McKnight JA, Leibman NF, Charney SC, Bergman PJ. Association of argyrophilic nucleolar organizing regions, Ki-67, and proliferating cell nuclear antigen scores with histologic grade and survival in dogs with soft tissue sarcomas: 60 cases (1996—2002). *J Am Vet Med Assoc* 2006, 228: 1053-1062.

Farese JP, Bacon NJ, Liptak JM, Kow K. Introduction to Oncologic Surgery for the General Surgeon. Teoksessa Johnston SA & Tobias KM (toim.) *Veterinary Surgery: Small Animal*. 2. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2018. 325-345.

Field EJ, Kelly G, Pleuvry D, Demetriou J, Baines SJ. Indications, outcome and complications with axial pattern skin flaps in dogs and cats: 73 cases. *J Small Anim Pract* 2015, 56: 698-706.

Fletcher CDM, Chibon F, Mertens F. Undifferentiated/unclassified sarcomas. Teoksessa: Fletcher CD, Hogendoorn P, Mertens F ja Bridge J (toim.) *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 4. p. IARC Press, Lyon, France 2013. 235-238.

Forrest LJ, Chun R, Adams WM, Cooley AJ, Vail DM. Postoperative Radiotherapy for Canine Soft Tissue Sarcoma. *J Vet Intern Med* 2000, 14: 578-582.

Fournier Q, Cazzini P, Bavcar S, Pecceu E, Ballber C, Elders R. Investigation of the utility of lymph node fine-needle aspiration cytology for the staging of malignant solid tumors in dogs. *Vet Clin Pathol* 2018, 47: 489-500.

Fowler D. Distal Limb and Paw Injuries. *Vet Clin Small Anim* 2006, 36: 819-845.

Fuerst JA, Reichle JK, Szabo D, Cohen EB, Biller DS, Goggin JM, Griffin IV JF, Aarsvold S, Emerson SE. Computed tomographic findings in 24 dogs with liposarcoma. *Vet Radiol Ultrasound* 2017, 58: 23-28.

Gaitero L, Añor S, Fondevila D, Pumarola M. Canine Cutaneous Spindle Cell Tumours with Features of Peripheral Nerve Sheath Tumours: A Histopathological and Immunohistochemical Study. *J. Comp. Path.* 2008, 139: 16-23.

Gaspar TB, Henriques J, Marconato L, Queiroga FL. The use of low-dose metronomic chemotherapy in dogs – insight into a modern cancer field. *Vet Comp Oncol* 2018, 16: 2-11.

Ghirelli CO, Villamizar LA, Pinto ACBC. Comparison of Standard Radiography and Computed Tomography in 21 Dogs with Maxillary Masses. *J Vet Dent* 2013, 30: 72-76.

Ghisleni G, Roccabianca P, Ceruti R, Stefanello D, Bertazzolo W, Bonfanti U, Caniatti M. Correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology in the evaluation of cutaneous and subcutaneous masses from dogs and cats. *Vet Clin Path* 2006, 35: 24-30.

Harper A, Blackwood L. Toxicity of metronomic cyclophosphamide chemotherapy in a UK population of cancer-bearing dogs: a retrospective study. *J Small Anim Pract* 2017, 58: 227-230.

Hohenhaus AE, Kelsey JL, Haddad J, Barber L, Palmisano M, Farrelly J, Soucy A. Canine Cutaneous and Subcutaneous Soft Tissue Sarcoma: An Evidence-Based Review of Case Management. *J Am Anim Hosp Assoc* 2016, 52: 77-89.

Hudson-Peacock MJ, Lawrence CM. Comparison of wound closure by means of dog ear repair and elliptical excision. *J Am Acad Dermatol* 1995, 32: 627-630.

Iwaki Y, Lindley S, Smith A, Curran KM, Looper J. Canine myxosarcomas, a retrospective analysis of 32 dogs (2003-2018). *BMC Vet Res* 2019, 15:217.

Jennings TA, Keane JC, Varma R, Walsh SB, Huang CC. Observation of Dog-Ear Regression by Anatomical Location. *Dermatol Surg* 2017, 43: 1367-1370.

Johnson MC, Meyers AN. Cytology of Skin Neoplasms. *Vet Clin Small Anim* 2017, 47: 85-110.

Kamstock DA, Ehrhart EJ, Getzy DM, Bacon NJ, Rassnick KM, Moroff SD, Liu SM, Straw RC, McKnight CA, Amorim RL, Bienzle D, Cassali GD, Cullen JM, Dennis MM, Esplin DG, Foster RA, Goldschmidt MH, Gruber AD, Hellmén E, Howerth EW, Labelle P, Lenz SD, Lipscomb TP, Locke E, McGill LD, Miller MA, Mouser PJ, O'Toole D, Pool RR, Powers BE, Ramos-Vara JA, Roccabianca P, Ross AD, Sailasuta A, Sarli G, Scase TJ, Schulman FY, Shoieb AM, Singh K, Sledge D, Smedley RC, Smith KC, Spangler WL, Stefcicek B, Stromberg PC, Valli VE, Yager J, Kiupel M. Recommended Guidelines for Submission, Trimming, Margin Evaluation, and Reporting of Tumor Biopsy Specimens in Veterinary Surgical Pathology. *Vet Pathol* 2011, 48: 19-31.

Karlin ET, Yang VK, Prabhakar M, Gregorich SL, Hahn S, Rush JE. Extracardiac intrapericardial myxosarcoma causing right ventricular outflow tract obstruction in a dog. *J Vet Cardiol* 2018, 20: 129-135.

Kreilmeier T, Sampl S, Deloria AJ, Walter I, Reifinger M, Hauck M, Borst LB, Holzmann K, Kleiter M. Alternative Lengthening of Telomeres Does Exist in Various Canine Sarcomas. *Mol Carcinogen* 2017, 56: 923-935.

Ku CK, Kass PH, Christopher MM. Cytologic – histologic concordance in the diagnosis of neoplasia in canine and feline lymph nodes: a retrospective study of 367 cases. *Vet Comp Oncol* 2016, 15: 1206-1217.

LaDouceur EEB, Stevens SE, Wood J, Reilly CM. Immunoreactivity of Canine Liposarcoma to Muscle and Brown Adipose Antigens. *Vet Pathol* 2017, 54: 885-891.

Lawrence J, Forrest L, Adams W, Vail D, Thamm D. Four-Fraction Radiation Therapy for Macroscopic Soft Tissue Sarcomas in 16 Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2008, 44: 100-108.

LeBlanc AK, Daniel GB. Advanced Imaging for Veterinary Cancer Patients. *Vet Clin Small Anim* 2007, 37: 1059-1077.

Lee KS, Kim NG, Jang PY, Suh EH, Kim JS, Lee SI, Kang D, Han K, Son D, Kim JH, Choi TH. Statistical Analysis of Surgical Dog-Ear Regression. *Dermatol Surg* 2008, 34: 1070-1076.

Lee TS, Murakami CS, Suryadevara AC. Tissue Conservation Using Circular Defect with Dog-Ear Deformities Excision Technique. *Laryngoscope* 2011, 121: 2299-2304.

Lemperle G, Tenenhaus M, Knapp D, Lemperle SM. The Direction of Optimal Skin Incisions Derived from Striae Distensae. *Plast Reconstr Surg* 2014, 134: 1424-1434.

Linden D, Liptak JM, Vinayak A, Grimes JA, Sandey M, Smiley W, Matz BM. Outcomes and prognostic variables associated with primary abdominal visceral soft tissue sarcomas in dogs: A Veterinary Society of Surgical Oncology retrospective study. *Vet Comp Oncol*. 2019, 17: 265-270.

Liptak JM, Forrest LJ. Chapter 21: Soft Tissue Sarcomas. Teoksessa Withrow SJ ja MacEwen's (toim.) *Small Animal Clinical Oncology*. 5.p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2013. 356-380.

MacPhail CM. Biomaterials, Suturing, and Hemostasis. Teoksessa Fossum TW (toim.) *Small Animal Surgery*. 4. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2013a. 64-83.

MacPhail CM. Surgery of the Integumentary System. Teoksessa Fossum TW (toim.) *Small Animal Surgery*. 4. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2013b. 190-288.

Marcello AB, Gieger TL, Jiménez DA, Granger LA. Detection of comorbidities and synchronous primary tumours via thoracic radiograph and abdominal ultrasonography and their influence on treatment outcome in dogs with soft tissue sarcomas, primary brain tumours and intranasal tumours. *Vet Comp Oncol* 2013, 13: 433-442.

Martano M, Iussich S, Morello E, Buracco P. Canine oral fibrosarcoma: Changes in prognosis over the last 30 years? *Vet J* 2018, 241: 1-7.

Matsuyama A, Woods JP, Mutsaers AJ. Evaluation of toxicity of a chronic alternate day metronomic cyclophosphamide chemotherapy protocol in dogs with naturally occurring cancer. *Can Vet J* 2017, 58: 51-55.

McEntee MC. Soft-Tissue Sarcomas*. Teoksessa Ettinger SJ, Feldman EC & Coté E (toim.) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8.p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2017. 5046-5056.

McKee MD, Liu DF, Brooks JJ, Gibbs JF, Driscoll DL, Kraybill WG. The Prognostic Significance of Margin Width for Extremity and Trunk Sarcoma. *J Surg Oncol* 2004, 85: 68-76.

McKnight JA, Mauldin GN, McEntee MC, Meleo KA, Patnaik AK. Radiation treatment for incompletely resected soft-tissue sarcomas in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2000, 217: 205-210.

McSporran KD. Histologic Grade Predicts Recurrence for Marginally Excised Canine Subcutaneous Soft Tissue Sarcomas. *Vet Pathol* 2009, 46: 928-933.

Miller MA, Zachary JF. Chapter 1: Mechanisms and Morphology of Cellular Injury, Adaptation, and Death. Teoksessa Zachary JF (toim.) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 6. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2017. 2-43.

Milne BS, Hoather T, O'Brien PCM, Yang F, Ferguson-Smith MA, Dobson J, Sargan D. Karyotype of canine soft tissue sarcomas: a multi-colour, multi-species approach to canine chromosome painting. *Chromosome Res* 2004, 12: 825-835.

Milovancev M, Townsend KL, Gorman E, Bracha S, Curran K, Russell DS. Shaved margin histopathology and imprint cytology for assessment of excision in canine mast cell tumors and soft tissue sarcomas. *Vet Surg* 2017, 46: 879-885.

Milovancev M, Townsend KL, Bracha S, Gorman E, Curran K, Russell DS. Reductions in margin length after excision of grade II mast cell tumors and grade I and II soft tissue sarcomas in dogs. *Vet Surg* 2018, 47: 36-43.

Milovancev M, Townsend KL, Tuohy JL, Gorman E, Bracha S, Curran KM, Russell DS. Long-term outcomes of dogs undergoing surgical resection of mast cell tumors and soft tissue sarcomas: A prospective 2-year-long study. *Vet Surg* 2020, 49: 96-105.

Mitchell L, Thamm DH, Biller BJ. Clinical and Immunomodulatory Effects of Toceranib Combined with Low-Dose Cyclophosphamide in Dogs with Cancer. *J Vet Intern Med* 2012, 26: 355-362.

Nasir L, Rutteman GR, Reid SWJ, Schulze C, Argyle DJ. Analysis of p53 mutational events and MDM2 amplification in canine soft-tissue sarcomas. *Cancer Lett* 2001, 174: 83-89.

Newkirk KM, Brannick EM, Kusewitt DF. Chapter 6: Neoplasia and Tumor Biology. Teoksessa Zachary JF (toim.) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 6. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2017. 286-321.

Nimwegen SA, Kirpensteijn J. Specific Disorders of the Skin and Subcutaneous Tissues: Soft Tissue Sarcomas. Teoksessa Johnston AS & Tobias KM (toim.) *Veterinary Surgery: Small Animal*. 2. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2018. 1519-1528.

Perry JA, Culp WTN, Dailey DD, Eickhoff JC, Kamstock DA, Thamm DH. Diagnostic accuracy of pre-treatment biopsy for grading soft tissue sarcomas in dogs. *Vet Comp Oncol*. 2012, 2: 106-113.

Prpich CY, Santamaria AC, Simcock JO, Wong HK, Nimmo JS, Kuntz CA. Second intention healing after wide local excision of soft tissue sarcomas in the distal aspects of the limbs in dogs: 31 cases (2005-2012). *J Am Vet Med Assoc* 2014, 244: 187-194.

Rassnick KM. Medical management of soft tissue sarcomas. *Vet Clin Small Anim* 2003, 33: 517-531.

Regan RC, Rassnick KM, Malone EK, McDonough SP. A prospective evaluation of the impact of second-opinion histopathology on diagnostic testing, cost and treatment in dogs and cats with cancer. *Vet Comp Oncol*. 2013, 13: 106-116.

Russell DS, Townsend KL, Gorman E, Bracha S, Curran K, Milovancev M. Characterizing Microscopical Invasion Patterns in Canine Mast Cell Tumors and Soft Tissue Sarcomas. *J. Comp. Path.* 2017, 157: 231-240.

Ryan S, Wouters EGH, Nimwegen S, Kirpensteijn J. Skin and Subcutaneous Tumors: Soft Tissue Sarcomas. Teoksessa Kudning ST & Séguin B (toim.) *Veterinary Surgical Oncology*. 1.p. John Wiley & Sons, West Sussex, UK 2012. 69-80.

Sargan DR, Milne BS, Hernandez JA, O'Brien PCM, Ferguson-Smith MA, Hoather T, Dobson JM. Chromosome Rearrangements in Canine Fibrosarcomas. *J Hered* 2005, 96: 766-773.

Selting KA, Powers BE, Thompson LJ, Mittleman E, Tyler JW, Lafferty MH, Withrow SJ. Outcome of dogs with high-grade soft tissue sarcomas treated with and without adjuvant doxorubicin chemotherapy: 39 cases (1996-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2005, 227: 1442-1448.

Silva EO, Goizo PFI, Pereira LG, Headley SA, Bracarense AFRL. Concomitant Malignant Pulmonary Peripheral Nerve Sheath Tumour and Benign Cutaneous Peripheral Nerve Sheath Tumour in a Dog. *J. Comp. Path.* 2017, 157: 46-50.

Spoldi E, Schwarz T, Sabbatini S, Vignoli M, Cancedda S, Rossi F. Comparisons among computed tomographic features of adipose masses in dogs and cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2017, 58: 29-37.

Spugnini EP, Baldi A. Electrochemotherapy in Veterinary Oncology: State-of-the-Art and Perspectives. *Vet Clin Small Anim* 2019a, 49: 967-979.

Spugnini EP, Vincenzi B, Amadio B, Baldi A. Adjuvant electrochemotherapy with bleomycin and cisplatin combination for canine soft tissue sarcomas: A study of 30 cases. *Open Vet. J.* 2019b, Vol. 9(1): 88-93.

Spugnini EP, Vincenzi B, Citro G, Santini D, Dotsinsky I, Mudrov N, Montesarchio V, Laieta MT, Esposito V, Baldi A. Adjuvant Electrochemotherapy for the Treatment of Incompletely Excised Spontaneous Canine Sarcomas. *In Vivo* 2007, 21: 819-822.

Spugnini EP, Renaud SM, Buglioni S, Carocci F, Dragonetti E, Murace R, Cardelli P, Vincenzi B, Baldi A, Citro G. Electrochemotherapy with cisplatin enhances local control after surgical ablation of fibrosarcoma in cats: an approach to improve the therapeutic index of highly toxic chemotherapy drugs. *J Transl med* 2011, 9: 152.

Stee L, Boston S, Teske E, Meij B. Compartmental resection of peripheral nerve sheath tumours with limb preservation in 16 dogs (1995-2011). *Vet J* 2017, 226: 40-45.

Stefanello D, Avallone G, Ferrari R, Roccabianca P, Boracchi P. Canine Cutaneous Perivascular Wall Tumors at First Presentation: Clinical Behaviour and Prognostic Factors in 55 Cases. *J Vet Intern Med* 2011, 25: 1398-1405.

Stefanello D, Morello E, Roccabianca P, Iussich S, Nassuato C, Martano M, Squassino C, Avallone G, Romussi S, Buracco P. Marginal Excision of Low-Grade Spindle Cell Sarcoma of Canine Extremities: 35 Dogs (1996-2006). *Vet Surg* 2008, 37: 461-465).

Stevenson MG, Musters AH, Geertzen JHB, Leeuwen BL, Hoekstra HJ, Been LB. Amputations for extremity soft tissue sarcoma in an era of limb salvage treatment: Local control and survival. *J Surg Oncol* 2018, 117: 434-442.

Stone JJ, Boland JM, Spinner RJ. Analysis of Peripheral Nerve Schwannoma Pseudocapsule. *World Neurosurg* 2018, 119: e986-e990.

Suzuki S, Uchida K, Nakayama H. The Effects of Tumor Location on Diagnostic Criteria for Canine Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNSTs) and the Markers for Distinction Between Canine MPNSTs and Canine Perivascular Wall Tumors. *Vet Pathol* 2014, 51: 722-736.

Tong T, Simpson DJ. Free skin grafts for immediate wound coverage following tumour resection from the canine distal limb. *J Small Anim Pract* 2012, 53: 520-525.

Torrigiani F, Pierini A, Lowe R, Smicic P, Lubas G. Soft tissue sarcoma in dogs: A treatment review and a novel approach using electrochemotherapy in case series. *Vet Comp Oncol* 2019, 17: 234-241.

Vascellari M, Melchiotti E, Mutinelli F. Fibrosarcoma with Typical Features of Postinjection Sarcoma at Site of Microchip Implant in a Dog: Histologic and Immunohistochemical Study. *Vet Pathol* 2006, 43: 545-548.

Vascellari M, Melchiotti E, Bozza MA, Mutinelli F. Fibrosarcomas at Presumed Sites of Injection in Dogs: Characteristics and Comparison with Non-vaccination Site Fibrosarcomas and Feline Post-vaccinal Fibrosarcomas. *J. Vet. Med.* 2003, 50: 286-291.

Vos J. Veterinary Oncology in Europe: Past, Present, Future. Lecture at the World Veterinary Cancer Congress, Brazil, May 2016. ESVONC.

Walker EA, Salesky JS, Fenton ME, Murphey MD. Magnetic Resonance Imaging of Malignant Soft Tissue Neoplasms in the Adult. *Radiol Clin N Am* 2011, 49: 1219-1234.

Weisberg NK, Nehal KS, Zide BM. Dog-Ears: A Review. *Dermatol Surg* 2000, 26: 363-370.

Wustefeld-Janssens BG, Séguin B, Ehrhart NP, Worley DR. Analysis of outcome in dogs that undergo secondary amputation as an end-point for managing complications related to limb salvage surgery for treatment of appendicular osteosarcoma. *Vet Comp Oncol* 2020, 18: 84-91.

Zellner EM, Hedlund CS, Kraus KH, Burton AF, Kieves NR. Comparison of tensile strength among simple interrupted, cruciate, intradermal, and subdermal suture patterns for incision closure in ex vivo canine skin specimens. *J Am Vet Med Assoc* 2016, 248:1377-1382.

Zuber TJ. The Mattress Sutures: Vertical, Horizontal, and Corner Stitch. *Am Fam Physician* 2002, 66: 2231-2236.

Yang L, Chen S, Luo P, Yan W, Wang C. Liposarcoma: Advances in Cellular and Molecular Genetics Alterations and Corresponding Clinical Treatment. *J Cancer* 2020, 11: 100-107.

Yap FW, Rasotto R, Priestnall SL, Parsons KJ, Stewart J. Intra- and inter-observer agreement in histological assessment of canine soft tissue sarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2017, 15: 1553-1557.