

Desde que a principios de los años 90 se encontró la evidencia epidemiológica de que había relación entre la aplicación de vacunas de rabia y de FeLV en los gatos y la aparición de sarcomas, mucho esfuerzo se ha invertido a fin de intentar descubrir su etiopatogenia así como de encontrar algún tratamiento frente a los mismos, todo ello con escasos resultados. En el momento actual si bien seguimos sin un tratamiento real efectivo, se han mejorado las posibilidades de supervivencia con la utilización de enfoques terapéuticos multimodales y con la aplicación de medidas efectivas de prevención. Por otra parte los estudios a nivel molecular van permitiendo una mejor comprensión de este difícil tumor y la posible utilización en un futuro de terapias génicas y la aplicación de inmunoterapias.

Revisión, enfoque clínico y situación actual

Sarcomas felinos asociados a vacunación

A l principio de los años 90 se señaló en los Estados Unidos la posible asociación entre la reacción inflamatoria local en los lugares de vacunación en los gatos y el desarrollo subsiguiente de sarcomas [21,36,40,42,43,46]. Este hecho coincidió con la aparición en la década anterior de leyes que obligaban a la vacunación antirrábica a los gatos, con lo que gran número de éstos fueron vacunados desde ese momento, junto con la utilización de las nuevas vacunas inactivadas con adyuvante de aluminio, tanto de rabia como de Leucemia Felina (FeLV), administradas vía subcutánea [27,28,29,38,42,45,69,75].

En 1993 se señaló la **clara evidencia epidemiológica de relación causa efecto entre vacuna-**

ción y desarrollo de Sarcoma Vacunal Felino (SVF). El incremento en el número total de sarcomas no se correspondía con un aumento en el número de los no relacionados con vacunaciones. Se comprobó que los gatos tenían un riesgo aumentado de desarrollar sarcomas en los lugares donde se habían aplicado las vacunas, y este riesgo aumentaba cuando varias vacunaciones se aplicaban en la misma área anatómica. Así mismo, se constató que las vacunas **inactivadas con adyuvante** para leucemia felina (FeLV) estaban también claramente relacionadas con este fenómeno [13,42,46,47,48,56,78,129].

Las vacunas de rabia y de FeLV han permanecido como los productos más directamente implicados en la patogénesis de las SVF aunque se han ido descri-

Autor

Ignacio Menes

Centro Clínico
Veterinario Cenvet
Campo Sagrado, 16
33205 Gijón
(Asturias)
Tel: 985 36 65 11
cenvetgijon@hotmail.com

Elena M. Martínez
de Merlo

Dpto. Patología
Animal II;
Hospital Clínico
Veterinario
Facultad de
Veterinaria,
Avda. Puerta
de Hierro s/n
28040 Madrid

Vaccine-associated feline sarcomas: review, clinical approach and update

Summary

At the beginning of the 1990's the epidemiological evidence was found which established that a relationship indeed existed between the application of rabies and FeLV vaccinations in cats and the appearance of sarcomas. Since then, a great deal of time and effort has been invested in trying to discover its etiopathogenesis, as well as trying to find some kind of treatment against the same, all with very few results.

At present, while we still have no real effective treatment, possibility for survival has improved with the use of multimodal therapeutic approaches and with the application of effective preventive measures. Moreover, studies at the molecular level are allowing for a better understanding of this difficult tumor and the possible use of genic therapies in the future, as well as the application of immunotherapies.

Palabras clave:

Gato; Sarcomas asociados a vacuna; Tratamiento; Prevención.

Key words:

Vaccine-associated sarcomas, Treatment, Prevention.

biendo sarcomas asociados a **otras vacunas** [10,41,67,68,71,72] e incluso a otros tipos de **medicamentos aplicados por inyección**, con lo que

en la actualidad se tiende a hablar de sarcomas asociados a los lugares de inyección [11, 31, 70,104].

Epidemiología

La frecuencia estimada de aparición de sarcomas postvacunales varía según los estudios entre 1/10.000 y 1/1.000 gatos vacunados.

Actualmente se piensa que la frecuencia es menor y que la razón de los números iniciales se basaba en datos extraídos de hospitales clínicos universitarios y clínicas de referencia a donde llegaban ya enfermos previamente seleccionados, con la desviación que ello supone en cuanto a la frecuencia [13,33,46,56, 68,70,75,99].

En España los únicos datos publicados, procedentes de un estudio retrospectivo de muestras histopatológicas a lo largo del año 1997, se correlacionan en cuanto a prevalencia con los reseñados en otros países [1,2].

El intervalo entre el tiempo de vacunación y la aparición del tumor se estima entre 1 mes y 3,5 años con amplias variaciones. **La edad media de aparición de los tumores es de unos 8 años frente a los 11 años en sarcomas no asociados a lugares de inyección.** No se encontró relación ninguna entre la aparición de SVF y el sexo, raza, ni tampoco con infecciones víricas simultáneas [56,101].

Kass y *col* [56] encontraron una asociación causal y temporal entre los sarcomas felinos y el uso de vacunas de rabia y de FeLV. En su estudio también se indica que **el riesgo de desarrollo de fibrosarcomas aumenta con el número de vacunas administradas**, pasando del 50% de aumento de riesgo en el caso de una sola inyección al 127% con dos inyecciones simultáneas en la misma zona anatómica y al 175% con tres o cuatro [40,47,56].

También se observó la asociación entre vacunas con otros tipos de adyuvantes diferentes del aluminio [120], e incluso con vacunas sin adyuvante alguno, y diferentes de la rabia y FeLV, y el desarrollo de fibrosarcomas [73,74]. Asimismo se ha asociado la aparición de sarcomas con otros tipos de sustancias inyectadas tales como antibióticos, corticoides y otros inyectables como el lufenurón [10,11,24,31,47,53,68,70,92,121].

Etiopatogenia

Acerca de la causa y origen de los sarcomas asociados a vacunas en gatos se han propuesto múltiples teorías, habiéndose considerado variables tales como el calibre de las agujas, el reuso de jeringuillas, la temperatura de la vacuna al inyectarla, la resuspensión o no adecuada de la vacuna y el masaje o no del área de inyección. También factores directamente relacionados con el tipo de vacuna,

como el hecho de que la mayoría de las reacciones locales postvacunales fuesen producidas por vacunas inactivadas de rabia o de FeLV con adyuvante de aluminio, cuya presencia se confirmaba posteriormente en los sarcomas [5,16,75,76,78,92,127].

Desde hace más de 100 años los investigadores han observado que la irritación, la inflamación y/o las heridas pueden ser promotores de desarrollo de tumores, siendo numerosos los ejemplos clínicos que soportan estos hallazgos [18,19,20,75,135]. Una teoría indica que **estos tumores se producen por reacciones inflamatorias inapropiadas o por reacciones inmunológicas, o bien por ambas, asociadas a la presencia de los componentes vacunales en los lugares de inyección** [41,44,46]. Esta reacción conduce a una proliferación incontrolada de fibroblastos y miofibroblastos que en algunos pacientes dan lugar a una transformación maligna [92]. Este fenómeno de respuesta inflamatoria anómala ya había sido descrito previamente en gatos que desarrollaban sarcomas intraoculares a raíz de un trauma ocular o de una uveítis crónica, así como consecuencia de otros tipos de lesiones diversas [19,34, 52, 75, 91,105,106,115,119,124].

Los datos expuestos hacen pensar que **la relación inicial entre la aparición de sarcomas y las vacunas tiene más relación con el hecho de ser las vacunas el inyectable más frecuentemente aplicado en los gatos** que con factores específicos de las mismas, y que cualquier otro producto inyectado podría dar origen a la aparición de sarcomas [70,77]. Incluso se cree que con la aparición de leyes que obliguen a la sistemática identificación de los gatos con microchips, éstos aparecerán también como origen de sarcomas. De aquí que la relación en el gato entre traumatismo, inflamación y su recuperación sea muy especial y única y que los eventos celulares y moleculares responsables de la tumorigénesis estén siendo profundamente investigados [53,75,92].

Los **factores de crecimiento** son esenciales para la regulación de los eventos implicados en la formación de tejido de granulación y de la cicatrización de heridas. Cuando estos factores de crecimiento se añaden a cultivos de fibroblastos, las células asumen un fenotipo neoplásico. Muchos oncogenes causan cáncer debido a que codifican y causan la sobrepresión de factores de crecimiento y de sus receptores. De aquí que numerosos estudios se enfoquen actualmente en la identificación inmunohistoquímica y la localización de estos factores de crecimiento y de sus receptores en las lesiones asociadas a vacunas [92].

Hasta el momento se han encontrado en estos sarcomas vacunales respuesta inmunorreactiva para el PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y su receptor, y para el factor de crecimiento transformador β , en tanto que en los sarcomas de origen no vacunal la respuesta es para todos ellos negativa o muy débil [41,86,87].

Asimismo se ha visto que los linfocitos encontrados en los sarcomas vacunales, principalmente linfocitos T en vez de linfocitos B, son positivos para PDGF, mientras que los de los sarcomas no vacunales así como los de los nódulos linfáticos normales o

de las placas de Peyer son negativos. También los macrófagos de la zona tumoral dan tinción positiva para el receptor de PDGF al igual que las células neoplásicas que están más próximas a los linfocitos se tiñen más intensamente. Estos hallazgos conducen a la hipótesis de que los linfocitos en las lesiones asociadas a vacunación pueden secretar PDGF a fin de reclutar macrófagos y causar la proliferación de los fibroblastos^[41, 42, 92].

Los sarcomas asociados a vacunación expresan el protooncogen c-jun encargado de codificar la proteína transcripcional AP-1 asociada con la proliferación celular y con la oncogénesis *in vitro*. A su vez los sarcomas no asociados a vacunación no expresan este oncogen^[41]. Una hipótesis es que la inducción y sobreexpresión del c-jun puede provenir de un incremento en la estimulación de los fibroblastos por el factor de crecimiento por parte de los leucocitos y en última instancia vía estimulación autocrina (algunos tumores tienen receptores para factores de crecimiento que ellos mismos producen de modo autónomo y anómalo)^[32,41].

Trabajos recientes parecen indicar que los oncogenes a menudo necesitan la interacción con otros oncogenes u otros factores para ser capaces de transformar las células en un fenotipo canceroso^[75].

El gen supresor p53 codifica una proteína nuclear que es un componente crítico en la regulación del ciclo celular. En respuesta a un daño del DNA se incrementan sus niveles lo que provoca la parada del ciclo celular en la interfase G1 permitiendo al DNA dañado repararse antes de la replicación o bien, si el daño es muy importante, la inducción de la apoptosis. Aquellas células en las que el p53 está ausente o mutado continúan su ciclo de modo anómalo dando lugar a clones aberrantes que pueden desembocar en malignidad.

Las mutaciones en el p53 se producen en diversos puntos críticos del genoma, en particular en los exones 5-8. Estas mutaciones dan lugar a cambios en la conformación de la proteína del p53 que pueden ser detectados por técnicas inmunohistoquímicas. Se han encontrado anomalías en la expresión del p53 en una amplia variedad de tumores humanos y pueden tener significado pronóstico, asociación que también se ha encontrado en tumores de animales incluyendo el gato^[49,90,96,128].

Los sarcomas de origen vacunal felino están siendo evaluados para la presencia de posibles mutaciones del p53. Se ha encontrado que es posible correlacionar la expresión anómala del p53 con la presentación clínica del tumor. Estos sarcomas postvacunales han dado inmunorreacción para dos anticuerpos anti p53, el CM-1 (anticuerpo policlonal anti p53) y el Mab 240 (anticuerpo monoclonal de murina). También se ha relacionado la pérdida de heterocigosis del p53 con incremento en el tamaño del tumor y su detección en la interfase inflamatoria de tejido posttumoral^[37,49,55,65,88,89,100].

El virus del sarcoma felino, que ayudado por el virus de la leucemia felina está asociado con la aparición de sarcomas múltiples en gatos jóvenes, aparentemente no está implicado en los SVF. Tampoco ha sido posible detectar en estos SVF, ni por análisis

inmunohistoquímicos ni por CPR, el virus de la leucemia felina^[23,24,58,59].

En el momento actual la inflamación parece una de las causas más evidentes ligadas al desarrollo de SVF. Algunos modelos animales utilizados para observar la formación y desarrollo de tumores muestran claramente que la supresión de la inflamación posterior a la lesión suprime el desarrollo del tumor. De aquí que se busquen los medios de disminuir la inflamación en las áreas de vacunación como sistema de prevención^[17,75,84].

Aunque se puede inducir la inflamación local en casi el 100% de los gatos vacunados con determinadas vacunas de rabia y de FeLV, estos tumores únicamente se desarrollan en aproximadamente un 1 por 1.000 de los gatos vacunados. Este hecho unido a la observación de que algunos gatos siempre desarrollan sarcomas en cada lugar vacunal, entre otros datos, hace pensar que en la patogénesis **puede jugar un importante papel una determinada sensibilidad individual hereditaria o un defecto genético**^[73].

Un hecho intrigante es que esta enfermedad esté por el momento exclusivamente confinada al gato y que en esta especie aparezca únicamente en algunos individuos. Indudablemente en la susceptibilidad a esta enfermedad juega un papel muy importante tanto las inmunorrespuestas a los componentes de las vacunas como las variaciones en el mecanismo de cicatrización junto con la estructura genética individual de cada gato. El genoma individual del gato, su inestabilidad genética inherente, o la presencia de oncogenes específicos intracelulares, pueden ser los responsables últimos de la transformación maligna en los animales afectados^[22,86,87].

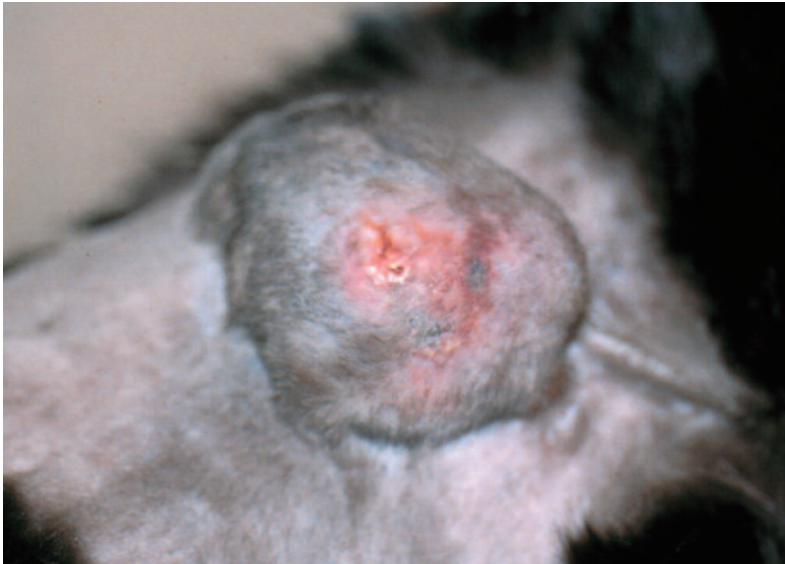
En la patogénesis de los sarcomas postvacunales pueden, por todo lo comentado, estar implicadas las citoquinas liberadas por las células inflamatorias, factores de crecimiento alterados y sus receptores, oncogenes y el genoma del individuo^[54,75,86,87].

Presentación clínica y diagnóstico

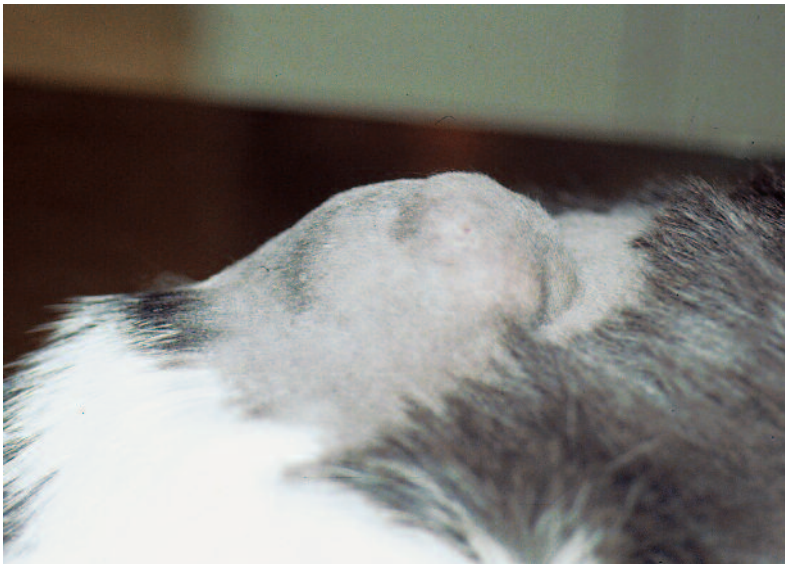
Un primer acercamiento a la enfermedad exige que se debe conocer de forma precisa la identidad del tumor, la extensión de la lesión primaria o de las metástasis y el estado del paciente.

El primer signo del SVF es siempre el desarrollo de un nódulo inflamatorio en la zona vacunal, generalmente subcutáneo, aunque también pueden presentarse a nivel intramuscular. Las áreas más frecuentes coincidentes con lugares de aplicación de vacunas e inyecciones, incluyen la región interescapular, la región cervical dorsal, la región lumbo dorsal, los flancos y la musculatura de los miembros posteriores^[92].

Estos nódulos pueden ser simplemente una reacción inflamatoria que desaparece al cabo de un tiempo o bien pueden evolucionar a un tumor. **Aquellos nódulos que continúan aumentando de tamaño transcurrido un mes desde la vacu-**



Fotografía 1. Sarcoma postvacunal, aparentemente encapsulado, en la pared costal.



Fotografía 2. Sarcoma postvacunal de aspecto lobulado en la región lumbar.



Fotografía 3. Sarcoma postvacunal ulcerado en la región interescapular.

nación, los que son mayores de 2 cm de diámetro, o aquellos que persisten por más de 3 meses, deben considerarse sospechosos de SVF y manejados siguiendo un protocolo muy estricto^[92].

Pueden presentarse como nódulos firmes solitarios y pseudoencapsulados (a menudo parecen estar rodeados por una cápsula fibrosa que en realidad es una pseudocápsula compuesta por células tumorales comprimidas) (fotografías 1 y 2). Asimismo se presentan como masas difusas que se anclan en el hueso que está por debajo (escápula, procesos espinosos vertebrales, pelvis), y también con frecuencia se hacen quísticos conteniendo un material viscoso, amorfo, de color marrón-gris-azulado, tanto en el centro de las zonas necróticas como en el citoplasma de los macrófagos, material compuesto por aluminio y oxígeno. También con bastante frecuencia los de gran tamaño se presentan ulcerados e infectados, lo que suele indicar una mayor velocidad de crecimiento^[92] (fotografía 3).

Se producen metástasis en un 10 a 25% de los casos pero raramente es ésta la que desencadena los signos clínicos primarios. Los SVF dan con más frecuencia origen a metástasis que los sarcomas no vacunales^[50,53]. Los lugares de metástasis son principalmente pulmones y ganglios linfáticos regionales pero también se han descrito en piel, tejido subcutáneo, diafragma, pleura, mediastino, pelvis, y en órganos internos como hígado y riñones. Han sido reseñados también algunos casos de metástasis múltiples. Probablemente con la implementación de quimioterápicos que prolonguen la expectativa de vida se empezará a encontrar un incremento en la frecuencia de metástasis^[25,26,92,93,104,114].

El comportamiento biológico es muy agresivo a nivel local con una incidencia muy elevada de recidivas locales. Además tienden a extenderse hacia los planos fasciales invadiendo en profundidad el tejido circundante con proyecciones "digitiformes", haciendo muy difícil su excisión quirúrgica completa^[92].

El diagnóstico de los SVF se basa en la **anamnesis, tamaño y aspecto del tumor, y en la evaluación histopatológica de la masa.** La citología no puede distinguir los SVF de otros sarcomas de tejidos blandos pero puede ayudar en un primer lugar a eliminar otras etiologías, como abscesos, granulomas, cuerpos extraños, o reacciones inflamatorias asociadas a vacunación o inyección, de tumores malignos mesenquimales, así como en la monitorización de recidivas tras la cirugía^[99,126].

Los hallazgos citológicos que sugieren una simple reacción inflamatoria incluyen una celularidad moderada con predominio de linfocitos y algunos macrófagos activados junto a neutrófilos no degenerados. También se encuentran fibroblastos reactivos, eosinófilos, células cebadas, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas. La observación de material basofílico o azurófilo, amorfo o globular, intracitoplasmático en las células gigantes multinucleadas y en los macrófagos se considera una señal característica de reacción a la inyección. Este material amorfo está relacionado con el adyuvante de las vacunas^[6,82,83].

Por su parte los SVF se caracterizan **citológicamente** por un alto grado de celularidad y por signos nucleares y nucleares de malignidad. Con frecuencia se observa material extracelular rosáceo así como gránulos rosáceos citoplasmáticos sugerentes de actividad secretora (fotografías 4, 5, 6 y 7).

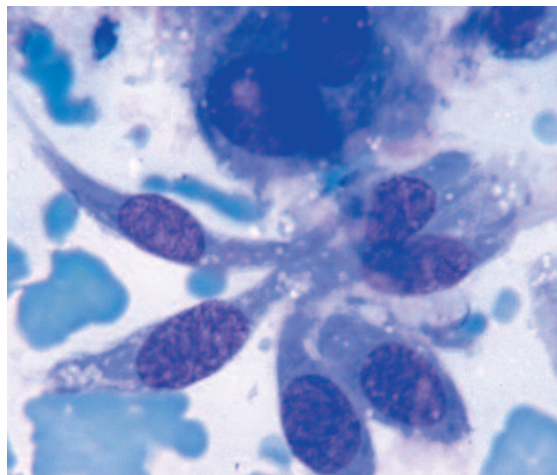
Para efectuar la biopsia se puede elegir entre diferentes métodos como el *sacabocados*, el *Tru-cut*, o bien la **biopsia incisional con bisturí**, que es el método recomendado. Hay que cuidar que el sitio de la biopsia, tanto la incisión cutánea como el trayecto incisional, pueda ser fácil y completamente eliminado cuando se realice la cirugía definitiva. De igual modo, debido a que con frecuencia los SVF tienen, como se ha comentado, un componente fluido, se ha de tener especial cuidado con la hemostasia y con el posible goteo y permanencia de este material en el área de la biopsia, debido a que las células tumorales pueden introducirse entre los planos fasciales y sembrar el tumor a bastante distancia de la masa primaria.

Histológicamente los SVF se caracterizan por células fibroblastoides estrelladas o apuntadas irregulares y células histiocitoides con un núcleo irregular y grande conteniendo eucromatina, que presentan extensiones finas en el intersticio colágeno, así como células con la apariencia de miofibroblastos. Pueden incluir también células gigantes multinucleadas, glucógeno, material cristalino en agujas, hematies y cristales de hemoglobina. No se han observado en estos tumores partículas víricas. Las células blancas infiltradas incluyen macrófagos, neutrófilos y linfocitos. Aquellos con signos histológicos de necrosis, aumento de actividad mitótica, pleomorfismo y atipia celular, tienden a ser más agresivos [26,27,39,50].

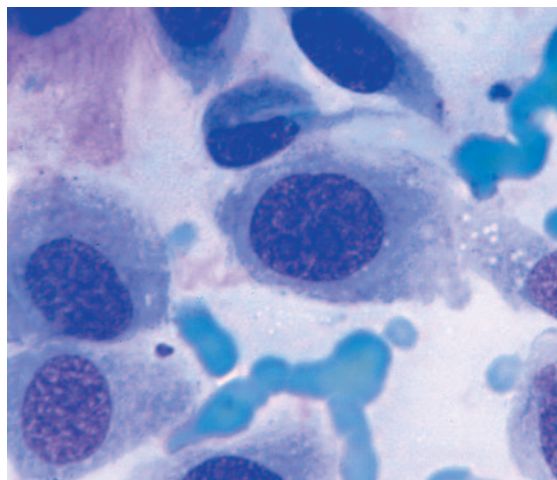
Características clínicas diferenciales de los SVF respecto a otros tipos de sarcomas incluyen la edad más temprana del gato, la localización predominante subcutánea de la masa y en lugar crítico vacunal y la presencia de signos de inflamación.

Histopatológicamente los tipos tumorales de los SVF incluyen fibrosarcomas (fotografía 8), histiocitomas fibrosos malignos, rhabdomyosarcomas, osteosarcomas de tejidos blandos, condrosarcomas, neurofibrosarcomas, hemangiopericitomas, schwannomas y leiomyosarcomas [39]. La mayoría de las células tienen un fenotipo de fibroblasto o de miofibroblasto en base a características de tinción inmunohistoquímica (positivos a vimentina inmunorreactiva y a actina de músculo liso). El índice mitótico es altamente variable en estos tumores y no hay aparente relación entre el grado histológico y el pronóstico [16,39,92,131].

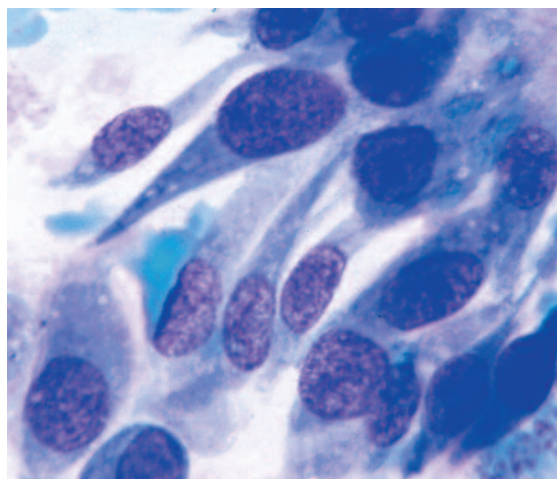
Ninguna prueba hasta el momento puede diferenciar de modo definitivo un sarcoma asociado a inyección de otro de origen indeterminado. Solo la histopatología puede dar evidencia indirecta de que el sarcoma en cuestión puede estar asociado a inyección.



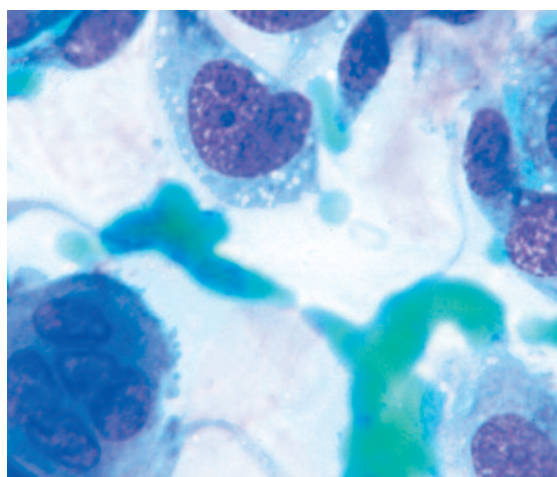
Fotografía 4. Citología de un sarcoma asociado a vacunación (aspiración con aguja fina; May Grunwald Giemsa): células de morfología fusiforme, cromatina heterogénea; se observa una célula multinucleada.



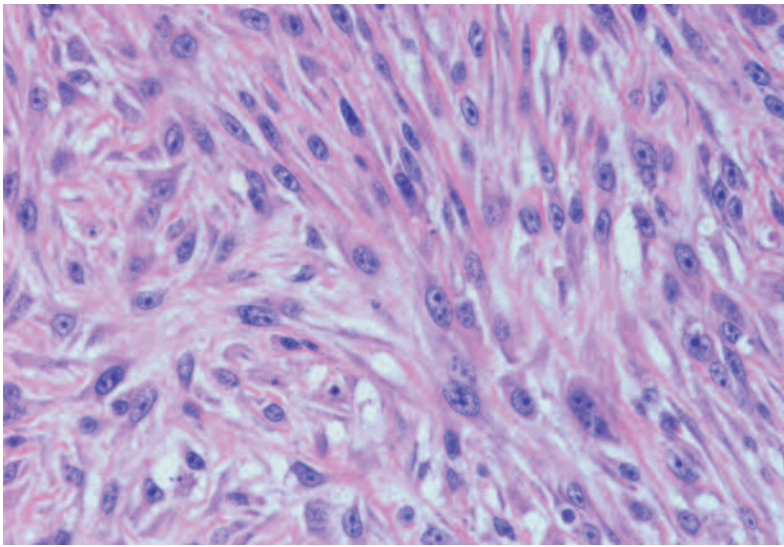
Fotografía 5. Citología de un sarcoma asociado a vacunación (aspiración con aguja fina; May Grunwald Giemsa): se observan células pleomórficas de estirpe conjuntiva, anisocariosis marcada y nucleolos evidentes; matriz extracelular acidófila.



Fotografía 6. Citología de un sarcoma asociado a vacunación (aspiración con aguja fina; May Grunwald Giemsa): células fusiformes, con anisocariosis muy marcada y cromatina heterogénea.



Fotografía 7. Citología de un sarcoma asociado a vacunación (aspiración con aguja fina; May Grunwald Giemsa): célula gigante multinucleada.



Fotografía 8. Sarcoma asociado a vacunación, variedad fibrosarcoma: se observan células fusiformes con numerosas atipias celulares y nucleares (hematoxilina-eosina x20).



Fotografía 9a. Imagen de un sarcoma asociado a vacuna mediante tomografía computerizada sin contraste, localizado en la región interescapular. Imagen cedida por el Hospital Clínico Veterinario de la Facultad de Veterinaria de la UAB.



Fotografía 9b. Imagen del sarcoma anterior mediante tomografía computerizada con contraste, en la que se definen mejor los márgenes de la neoplasia. Imagen cedida por el Hospital Clínico Veterinario de la Facultad de Veterinaria de la UAB.

Los **diagnósticos diferenciales** incluyen, aunque no están limitados, tumor primario, tumor metastático, absceso, granuloma, cuerpo extraño y reacción inflamatoria postvacunal.

Aparte de la palpación cuidadosa y de la radiografía de la masa y del área regional para evaluar su extensión así como el compromiso óseo y obtener la información necesaria para el tratamiento, como es la profundidad de la lesión, la localización y la relación con las estructuras subyacentes, la tomografía computerizada de contraste o la imagen por resonancia magnética del área afectada parecen ser mucho mejores indicadores de la localización exacta y de la extensión del tumor^[91,116] (fotografías 9a y 9b). Incluso tumores subcutáneos relativamente pequeños se han visto con técnicas de imagen que son muy extensos e invasivos, altamente agresivos desde el principio, no se ven limitados por los planos fasciales y en el plazo en que se emite el diagnóstico ya afectan múltiples grupos musculares^[22]. Por lo general **el volumen encontrado por tomografía computerizada de contraste es como media el doble del medido por palpación**. De aquí la importancia de la adecuada delimitación de la extensión de la lesión a fin de poder planear tanto el área de excisión quirúrgica como la zona a incluir en la radioterapia, lo cual solo es posible por medio de la tomografía computerizada de contraste o de la resonancia magnética^[91,92].

Debido a que el lugar más frecuente de metástasis es el tórax^[9], deben de realizarse radiografías torácicas en tres posiciones para excluir su presentación^[33,50,92,93], así como el aspirado o biopsia de los ganglios linfáticos regionales aumentados^[118].

Además de la anamnesis vacunal y del examen físico que corroboran la sospecha diagnóstica, junto con las radiografías, tomografías y/o resonancias de la masa y del área regional, y ecografía abdominal, se debe incluir un hemograma completo, perfil bioquímico, análisis de orina y análisis de antígeno para FeLV y de anticuerpos para FIV y evaluación tiroidea (T4), a fin de valorar el estado de salud global del paciente y facilitar la toma de decisiones terapéuticas^[92].

Tratamiento

No ha sido descrito hasta el momento un tratamiento óptimo para los SVF pero la tendencia actual es a **abordar estos tumores mediante un enfoque multimodal**. En general pueden considerarse dos formas de terapia local para el tratamiento de los tumores primarios; la cirugía y la radioterapia. Aunque se pueden presentar metástasis, estas son raras al principio de la enfermedad, por lo que **la supervivencia depende en primer lugar y fundamentalmente del correcto control local del tumor**. También se puede administrar la terapia sistémica (quimioterapia) en múltiples circunstancias pero hasta el momento presente las respuestas no son demasiado satisfactorias^[66,107].

La cirugía **es el tratamiento inicial más efectivo** en el control de los SVF [22]. Es fundamental la realización correcta de la primera cirugía ya que se ha comprobado que las posibilidades de control disminuyen con la realización de sucesivas o múltiples intervenciones [70,92]. De aquí que la cirugía deba de ser planeada muy cuidadosamente apoyándose en las diferentes técnicas de imagen a fin de que la resección sea lo más agresiva posible, incluyendo cualquier margen tumoral así como tejidos sanos periféricos. Se recomienda la **excisión en bloque del tumor primario junto con amplios márgenes tanto en superficie como en profundidad superiores a 3 cm de tejido sano**, si ello fuera posible, y al menos un plano muscular por debajo del tumor. Esto puede implicar incluso la resección de las apófisis espinosas vertebrales, la escapulectomía parcial o la hemipelvectomía [22]. Los sarcomas nunca deben ser extraídos por arrancado, pelado o desbridado ya que restos de la pseudocápsula se quedarán en la herida quirúrgica y recidivarán [15].

Sin embargo incluso con las cirugías más agresivas, con amplios márgenes, se producen **recidivas locales en un 30-70% de los casos, generalmente a los 6 meses de la excisión**, aunque se han descrito tan rápido como a las 2 semanas. Posteriores cirugías vuelven a desembocar implacablemente en sucesivas recidivas [11,92]. Cirugías más radicales, cuando son posibles por la ubicación anatómica, como son la amputación del miembro posterior o la hemipelvectomía, aunque ofrecen mejores resultados pueden no ser tampoco curativas [92,50]. Incluso cuando el informe histopatológico confirma la ausencia de células tumorales en los márgenes de resección quirúrgica el porcentaje de recurrencia es superior al 50%.

Indudablemente los conocimientos oncológicos y la habilidad del cirujano en el momento de realizar la primera intervención serán cruciales para la supervivencia del animal.

Si se considera que va a ser necesaria la posterior terapia por radiación se recomienda dejar **marcadores radiodensos**, como hemoclips o suturas metálicas, en los bordes del campo quirúrgico del tumor primario extraído para así, conociendo su tamaño y ubicación precisa, facilitar el plan de tratamiento respecto al campo de radiación, ya que los tejidos no afectados, dada la ubicación de los sarcomas vacunales, que implica la proximidad de órganos vitales como pulmones, corazón, médula espinal, etc., deben de ser excluidos, afinando al máximo el campo de radiación [92,117].

Todo el tejido resecaído debe de ser remitido a un patólogo experto en oncología para su examen y diagnóstico histopatológico. Se debe acompañar de la historia completa y detallada y de la descripción clínica de la lesión y los márgenes de la muestra deben ser marcados y orientados con suturas o con tinta para que se pueda reconstruir espacialmente el tumor y señalar los posibles bordes no completamente limpios, lo que ayudará a una pos-

Cuadro 1

Diagnóstico y tratamiento de sarcomas

Diagnóstico
Registrar localización anatómica, forma y tamaño (medida con calibre, y registrada en tres dimensiones) de cualquier masa que aparezca en zonas de inyección.

Manejar cualquier masa que aparezca en un sitio previo de inyección como si fuera maligna hasta que se pruebe lo contrario
Cualquier lesión que cumpla uno o más de los siguientes criterios debe de ser cuidadosamente evaluada y tratada agresivamente.

- ☞ Persistencia superior a tres meses post inyección.
- ☞ Mayor de 2 cm de diámetro.
- ☞ Aumento de tamaño tras un mes post-inyección.

Si una masa cumple uno o más de los criterios anteriores se recomienda realizar una biopsia incisional diagnóstica antes de la excisión quirúrgica
Para fines diagnósticos se prefiere una biopsia por Tru Cut o incisional. Ambas biopsias deben ser realizadas de tal modo que su trayecto sea fácilmente incluido en su totalidad en la consiguiente cirugía excisional. No se recomienda la citología por aspiración con aguja fina para el diagnóstico de SVF.

Manejo
Las masas confirmadas como malignas deben de ser manejadas de la siguiente manera:

- ☞ Realizar pruebas laboratoriales y radiografías torácicas.
- ☞ Si es posible se deben realizar imágenes por tomografía computerizada o por resonancia magnética. Los sarcomas de tejidos blandos habitualmente se diseminan siguiendo los planos fasciales y pueden ser visualmente indetectables en los estadios iniciales. Las imágenes por estas técnicas son muy útiles para determinar la extensión de la cirugía y/o el campo de radiación necesario para maximizar las posibilidades de respuesta en el tratamiento.

Consultar con un oncólogo para las opciones de tratamiento actualizadas antes de iniciar una terapia.

Nunca arrancar o "pelar" un sarcoma. La extracción quirúrgica incompleta de un sarcoma es la causa más frecuente de fallo en el tratamiento.

Remitir para estudio histopatológico la totalidad del tumor extraído

Marcar la masa con tinta o suturas para proporcionar una referencia anatómica que facilite el consiguiente tratamiento.

Una vez extraído un sarcoma:

- ☞ Volver a hacer exploración física mensualmente durante los 3 primeros meses, para continuar con revisiones al menos trimestrales durante el siguiente año.
- ☞ Realizar técnicas diagnósticas adicionales apropiadas para las anomalías detectadas.

Adaptado de la Guía de actuación de la "Vaccine Associated Feline Sarcoma Task Force".

terior y más completa intervención en caso necesario [92,93].

La excisión quirúrgica completa de SVF podría ser curativa, habiéndose señalado así en un 11% de los casos, generalmente en tumores de extremidades en los que es posible realizar la amputación con hemipelvectomía, pero desafortunadamente la naturaleza altamente invasiva de este tumor implica que casi siempre la resección sea incompleta. Además, cuando la resección es marginal o incompleta, se va seleccionando un fenotipo celular más agresivo que tiene mayor capacidad de invasión y de metástasis [15,50,64,134].

Radioterapia

Otra terapia local que puede permitir el control a largo plazo de los SVF incompletamente resecados es la radioterapia postquirúrgica, comenzando su aplicación cuando se quitan los puntos de la herida. La radiación puede ser también utilizada previa a la cirugía en casos de tumores de gran tamaño o localizados en áreas de difícil acceso quirúrgico, para reducir su tamaño y permitir una más fácil resección completa^[94].

Los sarcomas son en sí extremadamente resistentes a la radiación por lo que se **necesitan altas dosis acumulativas** para obtener el efecto deseado, generalmente entre 54 y 63 Gray de dosis total.^[86,87] Las fuentes de radiación que han sido utilizadas para tratar los SVF incluyen el ortovoltaje, el megavoltaje con cobalto 60 ó acelerador lineal y la braquiterapia con Iridio 192 a alta dosis/frecuencia, siendo el megavoltaje con acelerador lineal el más aconsejado dado el amplio campo a irradiar y la capacidad de minimizar la dosis de radiación a los tejidos normales de planos inferiores^[94,112].

Se ha comprobado que **la combinación de cirugía y radioterapia aumenta de forma significativa tanto los intervalos de reaparición como la supervivencia**. De aquí que la combinación con la cirugía, la cual se encarga de eliminar el tumor macroscópico, en tanto que la radioterapia destruye las células de la periferia hasta zonas alejadas de la masa macroscópica, sea altamente efectiva^[11,94].

No hay ningún dato que confirme el que la radioterapia preoperativa ofrezca mejores resultados que la postoperativa, o viceversa. La radiación previa a la cirugía es beneficiosa dado que el aporte sanguíneo a la periferia del tumor no ha sido modificado, puede reducirse la carga de sembrado para metástasis de la cirugía posterior y además el campo de radiación es más reducido antes de la cirugía. Por otra parte la cirugía previa a la radiación puede ser imperativa en caso de tumores ulcerados, infectados o necróticos y mejora radicalmente el bienestar del paciente del modo más rápido y efectivo^[14,22,95,97].

La radiación sola, como único método de tratamiento, no se recomienda como intento de curación de los SVF, incluso con los de menor tamaño, mientras que la radiación seguida de cirugía agresiva es por el momento el mejor intento de tratamiento de los tumores de gran tamaño^[63,92,103]. La causa más natural de fallo de la radioterapia es debida a que en tumores muy grandes hay demasiadas células tumorales que destruir con la correspondiente hipoxia tumoral. Sin embargo, debido a la dificultad o imposibilidad de acceso a unidades de radioterapia, en especial en nuestro país en el momento actual, sería de extremo interés definir los **protocolos de combinación de cirugía y quimioterapia** que resultan más accesibles al clínico para el manejo de estos tumores.

Quimioterapia

Aunque se han señalado respuestas parciales a diversos agentes, los SVF son relativamente resisten-

tes a la quimioterapia. **Su uso como única modalidad es incapaz de proporcionar ningún tipo de beneficio, en especial para tumores primarios, pero incorporada en tratamientos multimodales puede ser bastante efectiva en particular en el manejo de las metástasis que es el fin principal de la quimioterapia**. También está indicada cuando la evidencia histológica sugiere alta malignidad con elevada probabilidad de metástasis. Asimismo se utiliza también la quimioterapia para el mantenimiento de aquellos pacientes que no pudiendo ser tratados ni quirúrgicamente ni por radioterapia pueden así ser mantenidos por largos períodos más confortablemente^[12].

Para el tratamiento de los SVF han sido utilizados diversos **agentes quimioterápicos** entre los que se incluyen el carboplatino^[62], la doxorubicina, la doxorubicina encapsulada en liposomas (Doxil)^[85], la mitroxantona^[22], la ciclofosfamida y la vincristina, bien como agentes únicos o en combinación^[3,12,32,92].

El uso de varios protocolos quimioterápicos ha dado como resultado respuestas parciales, pero definitivamente la quimioterapia sola no puede ser considerada como una terapia curativa. La quimioterapia tiene sin embargo mucha importancia en la aproximación multimodal a los SVF. Algunos quimioterápicos son sensibilizadores para la radiación por lo que aumentan el efecto de daño sobre el DNA cuando ambas terapias son aplicadas simultáneamente, acelerando la destrucción del tumor. Tanto la doxorubicina como el carboplatino han mostrado actividad frente a los SVF y son a su vez sensibilizadores para la radiación^[35].

Utilizada prequirúrgicamente la quimioterapia puede también ayudar a reducir en casos necesarios el tamaño del tumor facilitando su más completa resección.

Los dos agentes quimioterápicos más ampliamente utilizados para el tratamiento de los SVF son la doxorubicina y el carboplatino, bien solos o combinados. Las dosis son para la doxorubicina de 25 mg/m² de superficie corporal ó 1 mg/kg cada 3 semanas, en inyección intravenosa lenta de más de 20 min, disuelto en solución fisiológica, en pacientes con función renal y cardíaca normales, y para el carboplatino es de 200-220 mg/m² cada 4 semanas, también intravenoso muy lento y en solución fisiológica, en pacientes con función renal normal^[81].

Las mayores posibilidades de supervivencia las tienen los pacientes tratados con terapia agresiva trimodal que incluyen la quimioterapia al mismo tiempo o bien a continuación de cirugía agresiva junto con radioterapia pre o postoperatoria, y esta es la dirección de múltiples estudios en el momento actual^[60].

En un trabajo reciente Bregazzi y *co*^[8] señalaron sin embargo que de un grupo de gatos tratados con terapia trimodal de cirugía, radiación y doxorubicina, en comparación con otro tratado solo con cirugía y radiación, no parece haber diferencias significativas en el tiempo de supervivencia entre ambos grupos.

Un protocolo que ha mostrado resultados aceptables consiste en, una vez estadiado el tumor y realizadas todas las pruebas previas señaladas, primero aplicar radioterapia preoperativa consistente en 3

fracciones semanales durante 4 semanas hasta un total de 48 Gy. A continuación se deja descansar al paciente durante otras 4 semanas y se vuelve a estandar. Se efectúa entonces la resección quirúrgica lo más agresiva posible en función de lo indicado por las imágenes y se comienza la quimioterapia en el momento de eliminar las suturas, consistente en alternar carboplatino (220-260 mg/m²) y doxorubicina (1 mg/kg), 3 dosis de cada uno con 3 semanas de intervalo^[104].

El problema de estos protocolos multimodales, a parte de la inaccesibilidad de la radioterapia, es el elevado coste económico de la quimioterapia. Aún es necesario explorar nuevas combinaciones de quimioterapias ya que es evidente que cuando un grupo de agentes muestran actividad frente a un determinado tumor el paso lógico obligado es probar todas sus posibles combinaciones.

Debido a la elevada nefrotoxicidad, así como al elevado precio del Doxil, se prefiere actualmente la doxorubicina como quimioterápico. Un trabajo reciente comparando la acción de la doxorubicina estándar frente al Doxil para tratamientos tanto pre como postquirúrgicos de SVF señala mejores resultados de la segunda, habiéndose reducido de 1,5 mg/kg a 1,0 mg/kg debido a la elevada toxicidad renal a largo plazo, pero los resultados finales aún no están disponibles^[125]. De cualquier modo durante el transcurso de la terapia deben de ser siempre cuidadosamente monitorizados en el paciente tanto la función renal como la actividad de la médula ósea y la función cardíaca.

Otro agente quimioterápico utilizado por investigadores en la Universidad de Illinois y en la de Tufts con producción de remisiones parciales es el Lomustine (CCNU) como agente único, a la dosis de 60 mg/m², oral cada 21 días^[22].

También se están probando en estudios piloto nuevos agentes como la isofosfamida/mesna y los taxanos sin resultados aún conocidos^[22].

Inmunoterapia

En el momento actual se dispone de muy poca información contrastada a cerca del uso del **acemannan** como inmunoestimulante, tanto solo como en combinación con cirugía y radioterapia para el tratamiento de los SVF^[61].

El acemannan es un extracto de la planta *Aloe vera*. El mecanismo de acción propuesto es un estímulo en la liberación de factores de necrosis tumoral, interleuquina-1 α , interferón y prostaglandina E₂ una vez que los macrófagos captan el producto.

Son necesarios estudios prospectivos controlados adicionales para determinar la utilidad del acemannan en combinación con los diferentes protocolos para el tratamiento de los SVF.

Se ha sugerido que debido al papel aparente de los mediadores de la inflamación en la patogenia de los SVF se podría explorar con fines terapéuticos la posible manipulación de los mecanismos inmunológicos e inflamatorios^[41].

Es necesaria una comprensión más precisa de la patogénesis antes de plantear una estrategia tera-

péutica que utilice las citokinas y los anticuerpos monoclonales frente a los receptores de los factores de crecimiento^[41,108].

Manejo y seguimiento del paciente

Paralelamente debe prestarse especial cuidado tanto con el control de los efectos secundarios de las terapias -náuseas, vómitos, dolor, etc.- como con el manejo nutricional y la posible anorexia de estos pacientes^[104].

Para el **control del vómito y de la náusea** es de ayuda normalmente la metoclopramida 0,4 mg/kg, oral cada 6 a 8 horas ó 1 a 2 mg/kg/día en infusión continua, o también el mesilato de dolansetrón a 0,6-1 mg/kg, intravenoso lento, cada 24 horas, o el ondansetrón a 0,1-0,3 mg/kg, intravenoso u oral, cada 12 horas.

Para el **dolor postquirúrgico** se puede utilizar morfina, hidromorfona y fentanilo en infusión continua, aunque actualmente los parches dérmicos de fentanilo de 2,5 mg, renovados cada 72 horas, permiten un excelente control del dolor. Pueden también ser utilizados diversos AINEs como el piroxicam a 0,3 mg/kg oral cada 24-48 horas o el ácido tolfenámico a 4 mg/kg/24 h.

Para la **anorexia** se pueden utilizar estimulantes del apetito como la cyproheptadine a 25 mg cada 12-24 horas, oral o el acetato de megestrol a 0,25-5 mg/k, día, oral, durante los 3 primeros días, pasando a cada 48 a 72 horas para mantenimiento. En algunos casos es necesario el uso de sondas nasogástricas, de muy fácil colocación en los gatos, o de algún otro tipo de sonda más fija para alimentación forzada.

Debe también advertirse de la posible aparición de **temperatura corporal elevada** en especial en el momento del nadir de la quimioterapia (doxorubicina, 7-10 días; carboplatino 21 días) para monitorizarla y controlarla^[104].

El seguimiento implica el examen físico cuidadoso, hemograma y bioquímica renal y urianálisis así como radiografías torácicas en tres posiciones, cada 2-3 meses durante los primeros 18 meses y cada 4-6 meses en adelante^[104].

Los animales no tratados presentan una expectativa de vida entre 4 y 6 meses en función del comportamiento biológico del tumor y del estado del paciente. Pueden durante largo tiempo vivir con el tumor sintiéndose perfectamente y típicamente son llevados a eutanasiar cuando el tumor se hace muy grande y se ulcera e infecta y necrosa, o bien cuando ya invade alguna estructura vital con los correspondientes evidentes signos clínicos.

Pronóstico

Las variables pronósticas favorables para los SVF incluyen el reducido tamaño del tumor, la localización en zonas que permiten cirugías radicales, la ausencia de metástasis y la constatación de bordes quirúrgicos libres de células tumorales, en tanto que como variables pronósti-

Cuadro 2

Recomendaciones de vacunación felina

- ❶ **Estandarizar los protocolos de vacunación, así como de otros inyectables, documentando la localización de la inyección, el tipo de vacuna y otros inyectables, así como los números de serie de etiqueta del fabricante, en la historia clínica del paciente.**
- ❷ **Se recomiendan las siguientes actuaciones:**
 - ☞ Las vacunas que contienen antígenos de panleucopenia, herpesvirus tipo 1 y calicivirus felino, así como clamidia, deberán ser administradas en el hombro derecho.
 - ☞ Las vacunas que contienen antígenos de rabia (más cualquier otro antígeno) deberán ser administradas en la extremidad posterior derecha, lo más distal posible.
 - ☞ Las vacunas que contienen antígeno de virus de leucemia felina (más cualquier otro antígeno excepto rabia) deberán ser administradas en la extremidad posterior izquierda, lo más distal posible.
 - ☞ Los lugares de inyección de cualquier otro medicamento o inyectable, incluidos microchips, deberán ser registrados.
- ❸ **Se deben de considerar posibles vías alternativas de vacunación (nasal, tópica, etc).**
- ❹ **Se recomienda el uso de vacunas envasadas en dosis individuales.**

Adaptado de Romatowski, J. "Recommendations of the Vaccine-Associated Sarcoma Task Force. J. Am. Vet. Assoc." 210: 890, 1.997

cas desfavorables incluyen el tamaño grande y la localización que impidan una resección quirúrgica completa, la previa realización de cirugías incorrectas, la presencia de metástasis y la presencia de márgenes quirúrgicos "sucios" ^[7,51].

Como ya se ha comentado, los conocimientos oncológicos y la habilidad del cirujano a la hora de planear y efectuar la cirugía adecuada es uno de los puntos pronósticos de mayor relevancia.

Describir el mejor tratamiento incluso para un determinado tipo histológico de cáncer o para la manifestación clínica de ese cáncer en un paciente individual, siempre lleva a controversia. Actualmente se cree que la terapia óptima para el cáncer requiere un enfoque multimodal que implica la habilidad del cirujano, la del terapeuta en radiación y la del oncólogo clínico ^[22].

Además hoy en día la inmunología tumoral y la terapia génica son terapias en desarrollo a añadir a la lista de posibilidades, con muchas nuevas drogas y terapias emergentes. El desarrollo de estrategias de inmunoterapia racional para los SVF implica un mayor conocimiento de la biología de este cáncer, incluyendo la identificación de los puntos diana de crecimiento y requerimientos de factores de crecimiento y mutaciones génicas con posible manejo por terapia génica, en particular del gen p53 así como la producción por inmunoterapia de inmunorrespuestas anti-p53 en los gatos afectados ^[22].

Prevención

Debido a que en la actualidad la curación completa es muy rara, incluso con los tratamiento tri-

modales más agresivos, parece que lo más adecuado con respecto a los SVF es prevenirlos en lo posible **evitando en primer lugar las vacunaciones innecesarias.**

Los protocolos estándar de vacunaciones están siendo arduamente debatidos y actualizados, así como las técnicas de realización de las mismas ^[30,79,80,92,98,99,109,132,133]. Están apareciendo nuevos tipos de vacunas que parece no producen respuesta inflamatoria postvacunal ^[75].

Debido a la cada vez mayor evidencia de que el desarrollo de los SVF es una reacción idiosincrática en una clara minoría de la población de gatos, es decir, que es primordialmente un problema específicamente ligado al individuo, hay una alta probabilidad de que un gato que haya desarrollado uno de estos tumores vuelva a desarrollar otro en el caso de una nueva agresión. De aquí que claramente no se recomiende vacunar ni a ser posible utilizar inyectables en gatos que han desarrollado este problema ^[104]. De cualquier modo el riesgo de morir de otro tumor es muy alto comparado con el riesgo de hacerlo por una de las diversas enfermedades infecciosas contra las que se vacunan a los gatos ^[104].

La mejor zona para la aplicación de inyectables para el gato sería sin duda la cola, por su facilidad para ser amputada, pero es este un lugar muy difícil o imposible, por lo que se recomiendan **las zonas más distales posibles de la extremidad posterior** ya que es este el sitio que en caso de aparecer un tumor puede ser más fácilmente amputado, permitiendo mayores posibilidades de control o cura.

Se ha sugerido que debido al papel aparente de los mediadores de inflamación en la patogenia de los SVF se podría explorar con fines terapéuticos la posible manipulación de los mecanismos inmunológicos e inflamatorios. Es necesario una comprensión más precisa de la patogénesis antes de poder plantear una estrategia terapéutica que utilice las citocinas y los anticuerpos monoclonales frente a los receptores de factores de crecimiento.

Grupos de trabajo de la Universidad de Madison Winsconsin y del M.D. Anderson Cancer Center han aislado y establecido 13 líneas celulares de sarcomas asociados a vacunas. Estas líneas celulares están siendo usadas para identificar y testar respuestas *in vitro* a los diferentes factores de crecimiento y sus receptores. Los investigadores esperan que la expresión de determinados factores de crecimiento y de sus receptores puedan proporcionar lugares diana potenciales para la posible intervención terapéutica. ❖

Bibliografía

1. Altimira, J ; Vilafranca, M. Estudio retrospectivo de tumores cutáneos en el perro y el gato (1997). *Canis et Felis*. Nº 32, 75-80, 1998.
2. Altimira, J ; Vilafranca, M. Revisión actualizada de tumores cutáneos en el perro y el gato. *Canis et Felis*. Nº 32, 41-56, 1998.
3. Barber, LG ; Sorenmo, KU ; Cronin, KL ; Shofer, FS. Combined doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for nonresectable feline fibrosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000;36:416-421.
4. Bergman, Ph ; Ogilvie, G. Vaccinosarcomas. *VIN Rounds* November 1995.
5. Bergman, PJ. Etiology of feline vaccine-associated sarcomas: History and update. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 1424-1425.
6. Borjesson, D.: Cytology of sarcomas. *Vet Cancer Soc News* 23 (2): 1-4. 1999

7. Bostock, DE ; Dye, MT.: Prognosis after surgical excision of fibrosarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 175 : 727, 1979.
8. Bregazzi, W.S ; et al: Treatment with a combination of doxorubicin, surgery, and radiation versus surgery and radiation alone for cats with vaccine associated sarcomas : 25 cases (1995-2000) *JAVMA* 218 (4) :547-550 ;2001.
9. Briscoe, CM ; Lipscomb, TP ; McKinney, L. Pulmonary metastasis of a feline vaccination-site fibrosarcoma. *J Vet Diagn Invest* 1998;10:79-82.
10. Burton, G ; Mason, KV. Do postvaccinal sarcomas occur in Australian cats? *Aust Vet J* 1997; 75: 102-106.
11. Cohen, M ; Wright, Jc ; Brawner, WR ; et al. Use of surgery and electron beam irradiation, with or without chemotherapy, for treatment of vaccine-associated sarcomas in cats : 78 cases (1996-2000). *JAVMA* 2001 ; 219 :1582-9.
12. Couto, CG ; Macy, DW. Review of treatment options for vaccine-associated feline sarcoma. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 1426-1427.
13. Coyne, MJ ; Reeves, NCP ; Rosen, DK. Estimated prevalence of injection-site sarcomas in cats during 1992. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210: 249-251.
14. Cronin, KL ; Page, RL ; Spodnick, G ; et al: Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 39: 51-56, 1998.
15. Davidson, EB ; Gregory, CR ; Kass, PH ; et al: Surgical excision of soft tissue fibrosarcomas in cats. *Vet Surg* 26: 265-269, 1997.
16. Doddy, FD ; Glickman, LT ; Glickman, NW ; et al: Feline fibrosarcomas at vaccination sites and non-vaccination sites. *J Comp Pathol* 114: 165-174, 1996.
17. Dolberg, DS ; Hollingworth, R ; Hertle, M ; et al: Wounding and its role in RSV-mediated tumor formation. *Science* 230: 676-678, 1985.
18. Dubielzig, RR ; Everitt, J ; Shaddock, JA ; et al. Clinical and morphologic features of post-traumatic ocular sarcomas in cats. *Vet Pathol* 1990; 27: 62-65.
19. Dubielzig, RR.: Ocular sarcoma following trauma in three cats. *J Am Vet Med Assoc* 184: 578-581, 1984.
20. Dubielzig, RR ; et al : Clinical and morphologic features of post-traumatic ocular sarcomas in cats. *Vet Pathol.* 27(1) :62-65 ;1994.
21. Dubiezig, RR ; Hawkins, KL ; Miller, PE.: Myofibroblastic sarcoma originating at the site of rabies vaccination in a cat. *J Ven Diagn Invest* 5: 737-738, 1993.
22. Ehrhart, N ; Helfand, S ; Kitchell, B ; LaRue, S. The « best way » to treat vaccine-associated sarcomas-tissues for multimodality therapy. *Proc. 19th ACVIM* 503-504. Denver, Co 2001.
23. Ellis, JA ; Jackson, ML ; Bartsch, RC ; et. Al: Use of immunohistochemistry and polymerase chain reaction for detection of coronaviruses in formalin-fixed, paraffin-embedded fibrosarcomas from cats. *J Am Vet Med Assoc* 209: 787-771, 1996.
24. Esplin, DG ; Bigelow, M ; McGill, LD ; et al: Fibrosarcoma at the site of a lufenuron injection in a cat. *Vet Cancer Soc News* 23(2)8, 1999.
25. Esplin, DG ; Campbell, R.: Widespread metastasis of a fibrosarcoma associated with a vaccination site in a cat. *Feline Pract* 23: 13-16, 1995.
26. Esplin, DG ; Jaffe, MH ; McGill, LD. Metastasizing liposarcoma associated with a vaccination site in a cat. *Feline Pract* 1996;24:20-23.
27. Esplin, DG ; McGill, LD ; Meiningner, A ; et al: Postvaccination sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 202: 1245-1247, 1993.
28. Esplin, DG ; McGill, LD. Postvaccination Sarcomas. En August, J.R. *Consultations in Feline Internal Medicine* 2. W.B. Saunders, 587-590. 1991.
29. Fawcett, HA ; Smith, NP.: Injection-site granuloma due to aluminum. *Arch Dermatol* 120: 1318-1322, 1984.
30. Ford, R.B ; Gaskell, R ; Sutton, D.J. How often should we vaccinate dogs and cats ? *Proc. BSAVA.* 2000.
31. Gagnon, AC. Drug injection-associated fibrosarcoma in a cat. *Feline Pract* 2000 ;28 :18-21.
32. Goad, MEP ; Lopez, KM ; Goad, DL.: Expression of tumor suppression gene and oncogenes in feline injection site-associated sarcomas. *Proceedings 17th ACVIM Forum, Chicago, 1999, p. 724.*
33. Gobar, G.M ; Kass, Ph.H. World Wide Web-Based Survey of Vaccination Practices, Postvaccinal Reactions, and Vaccine Site-associated sarcomas in cats. *J Am.Vet.Med. Assoc.* 220(10) : 1447-1482. 2002.
34. Hakanson, N ; Shively, JN ; Reed, RE ; et al. Intraocular spindle cell sarcoma following ocular trauma in a cat: Case report and literature review. *J Am Anim Hosp Assoc* 1990; 26: 63-66.
35. Hammer, AS ; Couto, CG. : Adjuvant chemotherapy for sarcomas and carcinomas. *Vet Clin North Am(Small Anim Pract)* 20 :1051, 1990.
36. Hardy, WD Jr.: The feline sarcoma viruses. *J Am Anim Hosp Assoc* 17: 981-982, 1981.
37. Helfand, SC ; Kisseberth, WC ; Wielgosh, P ; et al : Abnormal expression of p53 tumor suppressor protein in feline fibrosarcoma. *Proceedings of the 15th Annual Conference of the Veterinary Cancer Society.* Tucson, AZ, 1994, p67.
38. Hendrick, M ; Goldschmidt, M ; Somlyo, A ; et al: Vaccine-induced sarcomas in the cat: Identification and localization of aluminum by electron probe x-ray microanalysis (Abstract). *Vet. Pathol.* 29;439, 1992.
39. Hendrick, MJ ; Brooks, JI.: Postvaccinal sarcomas in the cat: Histology and immunohistochemistry. *Vet. Pathol* 31:126-129, 1994.
40. Hendrick, MJ ; Dunagan, C. Focal necrotizing granulomatous paniculitis associated with subcutaneous injection of rabies vaccine in cats and dogs: 10 cases (1988-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198: 304-305.
41. Hendrick, MJ. Feline vaccine-associated sarcomas. *Cancer Invest* 1999 ; 17 :273-7.
42. Hendrick, MJ ; Goldschmidt, MH ; Shofer, FS ; et al: Postvaccinal sarcomas in the cat: Epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminum. *Cancer Res* 52: 5391-5394, 1992.
43. Hendrick, MJ ; Kass, PH ; McGill, LD ; et al: Commentary: Postvaccinal sarcomas in cats. *J Natl Cancer Inst* 86: 5, 1994.
44. Hendrick, MJ. Feline vaccine-associated sarcomas. Current studies on pathogenesis. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 1425-1426.
45. Hendrick, MJ. Historical review and current knowledge of risk factors involved in feline vaccine-associated sarcomas. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 1422-1423.
46. Hendrik, MJ ; Goldschmidt, MH.: Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? *J Am Vet Med Assoc* 199: 968. 1991
47. Hendrik, MJ ; Shofer, FS ; Goldshmidt, MH ; et al: Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at nonvaccination sites in cats: 239 cases (1991-1992). *J Am Vet Med Assoc* 205: 1425-1429, 1994.
48. Henry, C.J. Update on Vaccine-Associated Sarcomas n August, R.J. *Consultations in Feline Internal Medicine.* 4. Saunders 541-547. 2001.
49. Hershey, AE ; Dubielzig, RR ; Helfand, SC. P53 expression in feline vaccinal sarcomas. 18th Annual Meeting of the American College of Veterinary Internal Medicine, Seattle, WA, 2000.
50. Hershey, AE ; Sorenmo, KU ; Hendrick, MJ ; et al: Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision : 61 cases (1986-1996). *J Am Vet Med Assoc* 2000 ;216 :58-61.
51. Hershey, AE ; Sorenmo, K ; Hendrick, M ; et al: Feline fibrosarcoma: Prognosis following surgical treatment: A preliminary report. *Proc Vet Cancer Soc-Am Coll Vet Radiol Combined Conf* 1997, p.36.
52. Jennings, TA ; Peterson, L ; Aciotis, CA ; et al : Angiosarcoma associated with foreign body material : A report of three cases. *Cancer* 62 : 2436, 1988.
53. Jones, P ; Kitchell, B.E. Vaccine-Associated Sarcomas in Cats : Applying the latest research to practice. *Vet. Med.* January : 34-44. 2002.
54. Kahler, S.: Collective effort needed to unlock factors related to feline injection-site sarcomas(News). *J. Am Vet Med Assoc* 205 : 1551, 1993.
55. Kanjilal, S ; Banerji, N ; Fifer, A ; et al. P53 tumor suppressor gene alterations in vaccine-associated feline sarcoma. Presented at the 19th Annual Veterinary Cancer Society Conference, Woods Hole, MA, November 13-16, 1999.
56. Kass, PH ; Barnes, WG Jr ; Spangler, L ; et al: Epidemiologic evidence for a casual relation between vaccination and fibrosarcomas tumorigenesis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 203: 396-405, 1993.
57. Kent, EM.: Use of an immunostimulant as an aid in the treatment and management of fibrosarcoma in three cats. *Feline Pract* 21: 13-17, 1993.
58. Kidney, B.A ; Ellis, J.A ; Haines, D.M ; Jackson, ML. Comparison of endogenous feline leukemia virus RNA content in feline vaccine and no-vaccine site-associated sarcomas. *Am I Res* 62(12) : 1990-1994. 2001.
59. Kidney, BA ; Haines, DM ; Ellis, JA ; et al. Evaluation of formalin-fixed paraffin-embedded tissues from vaccine site-sarcomas of cats for polyomavirus DNA and antigen. *Am J Vet Res* 2001 ; 62 :828-32.
60. King, GK ; Harris, DF ; Hottinger, H. Prolonged remission and survival time in cats with injection-site associated sarcomas using pre-operative radiation and doxorubicin protocol : 61 cases (1998-2000) [abstract]. *American College of Vet Radiol and Ultrasound* 2001 ; 42 :585.
61. King, GK ; Yates, KM ; Greenlace, PG ; et al: The effect of acemannan immunostimulant in combination with surgery and radiation therapy on spontaneous canine and feline fibrosarcomas. *J Am Anim Hosp Assoc* 31: 439-447, 1995.
62. Kisseberth, WC ; Vail, DM ; Ward, H.: Evaluation of carboplatin in tumor bearing cats: A phase I study from the Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG): *Proc 16th Annu Vet Cancer Soc* 1996, p.21.
63. Kobayashi, T ; Hauck, MJ ; Price, GS ; et al : A retrospective analysis of 189 cats evaluated for feline vaccine site sarcoma from 1985 to 1998. 19th Annual Veterinary Cancer Society Conference. Wood's Hole, MA, 1999.
64. Kuntz, Ch. A. Effects of modified wide local excision on outcome in cats with vaccine-associated tissue sarcomas. *Proc. 18th. ACVIM* 391 Seattle, WA 2000.
65. Lacey, M ; et al: Bovine papillomavirus genome skin tumour in transgenic mice, *nature.* 322 :609-612 ;1986.
66. Lana, S.E ; Ogilvie, G.K. Perspectivas clinicas en los sarcomas asociados con la vacunacion. En August J.R. *Consultations in Feline Internal Medicine* 3. W.B. Saunders, 529-533. 1997.
67. Lappin, M.R. Vaccine Induced neoplasia *Proc BSAVA Congress* 2000.
68. Lester, S ; Clemett, T ; Burt, A.: Vaccine site-associated sarcomas in cats: Clinical experience and a laboratory review (1932-1993). *J Am Anim Hosp Assoc* 32: 91-95, 1996.

69. Leveque, NW.: Update on vaccine-associated sarcomas. *J Am Vet Med Assoc* 212: 1350, 1998.
70. MacEwen, EG ; Powers, BE ; Macy, D ; Withrow, SJ. Soft tissue sarcomas. In : Withrow SJ, MacEwen EG, editors. *Small animal clinical veterinary oncology*. 3rd edition. Philadelphia : WB Saunders ; 2001. P. 283-304.
71. Macy, DW.: Vaccine associated sarcomas. *ACVIM Proceedings*, 1994, p 854.
72. Macy, DW.: Vaccine induced sarcoma in cats. *ACVIM Proceedings*, 1995, p 842.
73. Macy, DW ; Bergman, PJ ; Powers, BE.: Postvaccinal reactions associated with three rabies and three leukemia virus vaccines in cats. *Vet Cancer Soc Proc*, 1994, p 90.
74. Macy, DW ; Bergman, PJ.: Postvaccinal reactions associated with three rabies and three leukemia virus vaccines in cats. *Proceedings IBC Third International Symposium on Veterinary Vaccines*, February 5-5, 1998, Tampa, FL.
75. Macy, DW ; Hendrick, MJ.: The potential role of inflammation in the development of postvaccinal sarcomas in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 26: 103-109, 1996.
76. Macy, DW. Vaccine adjuvants. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1997 ; 12: 206-211.
77. Macy, DW.: Current understanding of vaccination site associated sarcomas in the cat. *J Feline Med. Surg* 1:15-21. 1999.
78. Macy, DW.: The potential role and mechanism of FeLV vaccine-induced neoplasms. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*10: 234-237, 1995.
79. Macy, D. Feline Vaccines : what cats need and what they don't. The good, bad and ugly of feline vaccines. *Proc. 19th ACVIM 526-529 DENVER, CO 2001.*
80. Macy, DW. Update on Vaccine-Associated Sarcomas and Current Vaccine Recommendations. En August, R.J. *Consultations in Feline Internal Medicine*. 4. Saunders 3-11, 2001.
81. Macy, DW ; Couto, C.G. Prevention and treatment of injection-site sarcomas. *J. Fel Med Surg* 3(4) :169-170. 2001.
82. Madewell, BR ; et al: Feline vaccine-associated fibrosarcoma: An ultrastructural study of 20 tumors (1996-1999). *Vet. Pathol* 38(2): 196-202. 2001.
83. Madewell, BR.: Feline vaccine-associated sarcomas: Ultrastructural features. *Vet Cancer Soc Newsl* 23(2): 4, 1999.
84. Martins-Green, M ; Boudreau, N ; Bissel, MJ.: Inflammation is responsible for the development of wound-induced tumors in chickens infected with Rone Sarcoma Virus. *Cancer Res* 54: 4334-4345, 1994.
85. Matteucci, ML ; Thrall, DE ; Anyarambatla, G ; et al. Hyperthermia effect on uptake of technetium-99m labeled liposomes in feline sarcomas [abstract]. *Vet Radiol Ultrasound* 1999 ; 40 :683.
86. Mauldin, G. Vaccine-Associated Sarcomas in the cat. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*, 2001.
87. Mauldin, G.N. Soft tissue sarcomas. *Vet Clin N. Amer.* Vol 27, n° 1 139-148. 1997.
88. Mayr, B ; Blauensteiner, J ; Edlinger, A ; et al. Presence of p53 mutations in feline neoplasms. *Res Vet Sci* 2000; 68: 63-69.
89. Mayr, B ; Reifinger, M ; Alton, K ; Schaffner, G. Novel p53 tumour suppressor mutations in cases of spindle cell sarcoma, pleomorphic sarcoma and fibrosarcoma in cats. *Vet Res Commun* 1998; 22: 249-255.
90. Mayr, B ; Schaffner, G ; Kurzbauer, R ; et al: Mutations in tumor suppressor gene p53 in two feline fibrosarcomas. *Br Vet J* 151: 707-713, 1995.
91. McEntee, MC ; Samii, VF. The utility of contrast enhanced computed tomography in feline vaccine-associated sarcomas : 35 cases [abstract]. *Vet Radiol Ultrasound* 2000 ;41 :575.
92. McEntee, M.C ; Page, R.L. Feline Vaccine-Associated Sarcomas *J. Vet. Intern Med* 2001 ; 15 : 176-182.
93. McEntee, M.C. Vaccine-Associate Sarcomas. *Diagnosis and Treatment Strategies*. Atlantic Coast Veterinary Conference 2001.
94. McEntee, M.C. Controversies in oncologie : treatment of vaccine-associated sarcomas. The role of radiation Therapy Proc. 18th ACVIM 392 Seattle, WA 2000.
95. McLeod, D ; Thrall, D. The combination of surgery and radiation in the treatment of cancer : A review. *Vet Surg* 1989;18:1-6.
96. McNiel, EA ; Hoots, EA ; LaRue, SM. Characterization of chromosomal aberrations in feline vaccine-associated sarcoma using comparative genomic hybridization. In : *Proceedings of the 19th Annual American College of Veterinary Internal Medicine Veterinary Medical Forum*, Denver, CO [abstract]. Lakewood (CO) : American College of Veterinary Internal Medicine ; 2001. P. 857.
97. Meleo, KA ; Mauldin, GN.: Post-operative radiotherapy for the treatment of fibrosarcoma in 9 cats. *Proc 14th Annu Vet Cancer Soc* 1994, pp. 127-128.
98. Meyer, E.K. Vaccine-Associated Adverse events *Vet Clin N. Amer* vol 31, n° 3 493-514. 2001.
99. Morrison, WB ; Starr, RM ; et al. Vaccine-associated feline sarcomas. *JAVMA* 2001 ; 218: 697-702.
100. Nambiar, PR ; et al: Immunohistochemical detection of tumor suppressor gene p53 protein in feline injection site-associated sarcomas. *Vet Patbol* 38(2): 236-238, 2001.
101. O'Rourke, K. Progress made in feline sarcomas research *JAVMA* Vol 220 n° 6 March 16 2002.
102. Ogilvie, GK ; Moore, AS.: Vaccine associated sarcomas in cats. In *Managing the Veterinary Cancer Patient*. Trenton, NJ, Veterinary Learning Systems, 1995.
103. Ogilvie, GK. Recent advances in the treatment of vaccine-associated sarcomas. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001 ; 31 :525-33.
104. Ogilvie, G ; Ellis, J ; Hershey, B. Injection-Site Sarcomas : Growing Challenges an Oportunities for the New Millenium VIN Rounds August 2001.
105. Parthasarathy, KR ; Chandrasekharan, KP. Fibrosarcoma associated with *Spirocerca lupi* infection in a dog. *Indian Vet J.* 43(7) : 580-582. 1966.
106. Pfeiffer, RL ; Monticello, T ; Bouldin, TW. Primary ocular sarcomas in the cat. *J Small Anim Pract* 1988; 29: 105-116.
107. Price, GS ; Thrall, DE ; Hauck, LE ; et al: Preliminary review of feline injection site fibrosarcoma treatment and outcome. *Vet Cancer Soc Newsl* 23(2): 8, 1999.
108. Quintin-Colonna, F ; Devauchelle, P ; Frqdelizi, D ; et al. Gene therapy of spontaneous canine melanoma and feline fibrosarcoma by intratumoral administration of histoincompatible cells expressing human interleukin-2. *Gene Ther* 1996 ; 3 :1104-6.
109. Richards, J. Feline vaccination guidelines. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001 ; 31 :455-72.
110. Richards, JR. Education/communication : History and current status. *J Am Vet Med Assoc* 1998 ;213 :1429-1430.
111. Richards, JR. Feline sarcome task force meets. *J Am Vet Med Assoc* 1997 ; 210 : 310-311.
112. Rogers, K ; Walker, M ; Barton, C ; et al: Preliminary result of post-surgical iridium-192 brachytherapy for vaccine-associated sarcomas in 18 cats [abstract]. *Vet Radiol Ultrasound* 2000 ; 41 :576.
113. Romatowski, J. Recommendations of the Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force. *J Am Vet Med Assoc* 210: 890.1997,
114. Rudmann, DG ; Van Alstine, WG ; Doddy, F ; et al: Pulmonary and mediastinal metastasis of a vaccination site sarcoma in a cat. *Vet Pathol* 33: 456-469, 1996.
115. Ryu, RK ; Bovill, EG ; Skinner, HB ; et al: Soft tissue sarcoma associated with aluminium oxide ceramic total hip arthroplasty. *Clin Orthop Rel Res* 216 :207, 1985.
116. Samii, VF.: Contrast-enhanced computed tomographic impaging of feline vaccine-associated sarcomas. *Vet Cancer Soc Newsl* 23(2): 7, 1999.
117. Seitz, SE ; Foley, GL ; Marretta, SM. Evaluation of marking materials for cutaneous surgical margins. *Am J Vet Res* 1995 ;56 :826-833.
118. Séguin, B. Feline injection site sarcomas. *Vet Clin Small Anim* 32 : 2002 ; 983-995.
119. Sinibaldi, K ; et al: Tumors associated with metallic implants in animals. *Clin Ortho Related Res.* 118 :257-266, 1976.
120. Slater, DN ; Underwood, JC ; Durrant, TE ; et al: Aluminum hydroxide granulomas : Light and electron microscopic studies and z-ray microanalysis. *Br J Dermatol* 107 : 103, 1982.
121. Stanley, RG ; Jabara, AG. Chronic skin reaction to a combined feline rhinotracheitis virus (herpesvirus) and calicivirus vaccine. *Aust Vet J* 1988; 65: 128-130.
122. Starr, RM. Vaccine associated feline sarcoma task force: A new model for problem solving in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 1428-1429.
123. Starr, RM. Update: Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force (VAFSTF) Veterinary Cancer Society meeting . Bodega Bay, California. *Vet Cancer Soc Newsl* 23(2): 10. 1999.
124. Stevenson, S. Fracture-associated sarcomas. *Vet Clin North Am. (Small Animal Pract.)* 21(4) :869-872 ;1991.
125. Thamm, DH ; MacEwen, EG ; Chum, R ; et al: Phase I clinical trial of Doxil, a stealth liposome encapsulated doxorubicin in cats with malignant tumors. *Proc Vet Cancer Soc-Am Coll Vet Radiol Combined Conf* 1997, p. 38.
126. Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force. Diagnosis and treatment of suspected sarcomas. *J Am Vet Med Assoc* 1999;214:1745.
127. Vanselow, BA.: The application of adjuvants to veterinary medicine. *Vet Bull* 57: 881-896, 1987.
128. Vilafranca, M ; Altimira, J. Carcinogenesis, p53 y Neoplasias cutáneas *Canis et Felis*, n° 32, 25-39, 1998.
129. Wilcock, BP ; Yager, JA. Focal cutaneous vasculitis and alopecia at sites of rabies vaccination in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 188: 1174-1177.
130. Williams, LE ; Wood, CA ; Klausner, JS ; et al : Characterization and in vitro chemosensitivity of feline vaccine-associated sarcoma tumor cell, in *Proceedings, 19 th Annu Vet Cancer Soc Conf* 1999 :70.
131. Withrow, S.J. Soft tissue sarcomas. *Proc. BSAVA Congress* 2000.
132. Wolf , A.: Vaccines of the present and future *World Small Animal Veterinary Associated World Congress Proceedings*, 2001.
133. Wolf, A. Viruses, Vaccines, and injection-site sarcomas-truth or fiction *Proc ACVIM Boston* 2002.
134. Wood, CA ; Kanjilal, S ; Kapur, V ; et al : Surgical treatment of vaccine-associated feline sarcomas (abstr), in *Proceedings. 14 th Annu Vet Cancer Soc Conf* 1999 :72.
135. Woog, J ; Albert, DM ; Gonder, JR ; et al: Osteosarcoma in a phthical feline eye. *Vet. Pathol.* 20:209-214, 1983.