

Review

## Sarcoma de sítio de aplicação em felinos

*Amanda Trevizan Rodrigues Silva\**, *Patrícia de Castro Stehling*<sup>1</sup>,  
*Gisela Mara Zambroti Greco*<sup>1</sup>, *Mariana de Resende Coelho*<sup>1</sup>,  
*Rodrigo Bernardes Nogueira*<sup>1</sup>

### RESUMO

Sarcomas de sítio de aplicação são neoplasias malignas de origem mesenquimal caracterizadas pelo comportamento biológico agressivo. Apesar da extensa pesquisa, a patogênese da doença ainda não está totalmente esclarecida, acredita-se que a administração de vacinas, medicamentos e outros injetáveis no tecido subcutâneo ou intramuscular em gatos predispostos, possa induzir uma reação inflamatória crônica e, posteriormente, a transformação neoplásica. O diagnóstico é realizado por meio da biópsia, porém deve ser feita avaliação da extensão do tumor primário, o estadiamento padrão e a avaliação geral da saúde desses pacientes. A abordagem terapêutica multimodal, associando a excisão cirúrgica radical à radioterapia, quimioterapia ou imunoterapia, tem demonstrado melhores resultados. A escolha do local de injeção, frequência de vacinação e recomendações para reduzir a reação inflamatória são considerações importantes para a prevenção. O objetivo desta revisão é fornecer uma visão geral do atual conhecimento sobre sarcoma de sítio de aplicação em felinos.

**Palavras-chave:** Neoplasia, diagnóstico, local de injeção, vacinação, *Felis catus*.

### Introdução

Sarcomas de partes moles são neoplasias malignas com proliferações mesenquimais originárias do tecido extra-esquelético e possuem características que se assemelham às das células originais (CHALITA; RECHE, 2003; CARDOSO, 2012). Podem se desenvolver a partir de uma

\* Corresponding author: amandatrs@gmail.com. Universidade Federal de Lavras, Departamento de Medicina Veterinária, Caixa Postal 3037, Lavras-MG, CEP 37200-000.

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Lavras

Received: July, 2017; Accepted: September, 2019

grande variedade de tecidos, como músculo, tecido fibroso, gordura, vasos e nervos, mas o fibrossarcoma é o tipo histológico mais frequentemente encontrado em gatos (HENDRICK; BROOKS, 1994; CHALITA; RECHE, 2003). Porém, independente do tipo morfológico das células neoplásicas, os sarcomas de sítio de aplicação se caracterizam por apresentar agregados linfocíticos periféricos, focos necróticos centrais e um comportamento altamente agressivo e localmente invasivo (SÉGUIN, 2002; GIUDICE et al., 2010). As taxas de metástases variam de 10 a 28% (HARTMANN et al., 2015).

### **Etiologia/ Patogenia**

Hendrick et al. (1994) relataram aumento da incidência de sarcomas de tecidos moles em gatos na Escola de Medicina Veterinária da Universidade da Pensilvânia, em 1991, coincidindo com a promulgação de uma lei estadual a qual exigiu a vacinação antirrábica nessa espécie, e com o fato de que a maioria destes sarcomas localizavam-se em áreas rotineiramente usadas por veterinários para a vacinação. Dadas consequência, estes tumores foram pela primeira vez chamados de “sarcomas associados à vacina” (HENDRICK; BROOKS, 1994; HARTMANN et al., 2015). No entanto, posteriormente foram descobertos outros injetáveis não vacinais associados ao desenvolvimento deste tumor, levando a reclassificação dessa neoplasia para “sarcomas de sítio de aplicação em felinos” (HARTMANN et al., 2015).

Vacinas contra o vírus da panleucopenia felina, herpesvírus felino, calicivírus e vírus da leucemia felina (FeLV) (DE MAN; DUCATELLE, 2007; BURTON; MASON, 2008); injeções de glicocorticoides de ação prolongada, penicilina, lufenuron, cisplatina (MARTANO et al., 2012) e meloxicam têm sido associados a formação de sarcoma (MUNDAY et al., 2011; HARTMANN et al., 2015).

Foram também relatados no local de sutura com fio não absorvível, adjacente ao local de implantação de microchip e associada com um dispositivo porta para fluido subcutâneo (CARMINATO et al., 2011; MARTANO; MORELLO; BURACCO, 2011; McLELAND, et al., 2013; HARTMANN et al., 2015). Entretanto, Wilcock et al. (2012) discordam da implicação de outros agentes como causa do desenvolvimento de tumores, tais como lufenuron ou microchips, porque a vacinação anterior no mesmo local não poderia ser descartada como a origem do problema. Até o presente momento, as vacinas contra a raiva e leucemia são as únicas com sólida associação causal (WILCOCK; WILCOCK; BOTTOMS, 2012).

Apesar da extensa pesquisa na patogênese desses sarcomas em felinos, não há uma causa definida que explica a sua ocorrência e a relação direta com a vacinação. A hipótese mais aceita sugere que a reação inflamatória crônica no local de injeção proporciona um gatilho para a consequente transformação maligna (MACY, 1999; HARTMANN et al., 2015) e fatores relacionados ao paciente também são considerados essenciais na transformação celular, tais como reação inflamatória individual, retrovírus endógenos, super-expressão ou mutação de oncogenes, inativação de genes supressores de tumor e modulação de genes apoptóticos (HENDRICK et al., 1994; HAUCK, 2003).

Acredita-se que, quando as células ou suas precursoras são estimuladas antigenicamente ou através do adjuvante vacinal, elas sofrem alterações, através de várias citocinas e fatores de crescimento e, em associação a carcinógenos ou oncogenes, se transformam em células malignas e há, portanto, o desenvolvimento do sarcoma (MACY, 1995; AMORIM, 2007; MARTANO; MORELLO; BURACCO, 2011). Através de estudos imunohistoquímicos, foi observado imunorreatividade para fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento tumoral  $\beta$  (TGF $\beta$ ), fator de crescimento endotelial (EGF) e seus respectivos receptores,

expressão exagerada de c-jun e mutação da p53 (DAMBACH et al, 1996; HAUCK, 2003).

Além disso, alteração e localização citoplasmática da p53 têm sido associadas ao prognóstico e tempo de recorrência de fibrossarcoma (MARTANO; MORELLO; BURACCO, 2011). Embora estudado em um pequeno grupo de animais, mutações na p53 foram detectadas em dois de 10 fibrossarcomas felinos (MAYR et al, 1995; MACY, 1999). Outros grupos também investigaram o papel das mutações no gene supressor tumoral, como a p53, porém sugeriram que embora a proteína anormal da p53 possa ter contribuído para a progressão do câncer, é improvável que seja um fator no desenvolvimento do tumor (HAUCK, 2003).

## **Epidemiologia**

Uma associação epidemiológica foi demonstrada entre a vacinação e o posterior desenvolvimento de sarcomas (MACY; COUTO, 2001; HARTMANN et al., 2015). A maioria das estimativas de prevalência estão entre 1 em 1.000 e 1 em cada 10.000 vacinações (MACY; COUTO, 2001; MARTANO; MORELLO; BURACCO, 2011).

No estudo prospectivo realizado por Gobar e Kass (2002), no qual avaliou a incidência de reações pós vacinais e o desenvolvimento de sarcomas nos locais de vacinação durante um período de três anos, foi observado uma incidência de 0,63 sarcomas em cada 10.000 gatos vacinados (IC 95%, 0,081 a 2,3 sarcomas / 10.000 gatos vacinados). Apesar de parecer um risco pequeno, ainda representa uma estimativa de 2000 casos por ano nos Estados Unidos; quais, faz-se importante salientar, baseiam-se apenas nos casos submetidos a confirmação histológica (GOBAR; KASS, 2002; KIRPENSTEIJN, 2006; WILCOCK; WILCOCK; BOTTOMS, 2012).

A frequência de reações no local da vacina é maior em vacinas com adjuvantes comparado a preparações sem adjuvante. Ademais, vacinas com

múltiplos antígenos, particularmente contra FeLV, são mais prováveis de causar reação no local de aplicação. Outros autores descrevem uma incidência de 11,8 reações no local de vacinação em 10.000 doses de vacinas, e uma incidência global estimada em 3,6 em 10.000 inoculações (HAUCK, 2003). Porém foi observado que, aproximadamente, 98% das reações pós vacinais são resolvidas sem intervenção médica (GOBAR; KASS, 2002).

O período de latência a partir do tempo da injeção e o desenvolvimento do sarcoma pode variar entre 3 meses a 3-10 anos, fato que dificulta a determinação da incidência (MARTANO; MORELLO; BURACCO, 2011). Outros fatores que influenciam na variação de estimativas de incidência são diferenças regionais nas aplicações, etiologia multifatorial e efeito do somatório de aplicações no mesmo local (GOBAR; KASS, 2002; MARTANO; MORELLO; BURACCO, 2011).

Em um estudo retrospectivo realizado por Hendrick et al. (1994), observaram que os sarcomas decorrentes de locais de vacinação anterior se desenvolveram em animais mais jovens e tiveram crescimento maior quando comparado aos sarcomas não associados a vacinação prévia. Os autores também observaram que os tumores desenvolvidos nos locais de vacinação recorreram mais rapidamente e mais frequentemente do que sarcomas em locais não associados à vacinação, e o intervalo da vacinação para o desenvolvimento do sarcoma variou de 3 meses a 3 anos (HENDRICK et al., 1994).

Nenhum estudo encontrou associação de gênero e raça com o desenvolvimento de sarcoma. Estudos epidemiológicos prospectivos extensos devem ser desenvolvidos para avaliar outras possíveis interações, como o efeito de múltiplas vacinações sobre o tempo de vida do gato e o potencial para que essa espécie desenvolva sarcomas anos após uma vacinação (HAUCK, 2003).

## Sinais clínicos/Diagnóstico

Na apresentação clínica, essas massas podem ter uma cavidade cística, como resultado do centro necrótico comum no aspecto histopatológico dos sarcomas de aplicação. Muitas vezes é possível palpar o tecido tumoral estendendo-se até a musculatura subjacente ou dorsal aos processos espinhosos (HAUCK, 2003). Mesmo se localizado no tecido subcutâneo e móvel, estes tumores frequentemente se estendem para músculos subjacentes (LADLOW, 2013).

A biópsia é necessária para o diagnóstico definitivo (HAUCK, 2003; LADLOW, 2013), embora o grau de inflamação associado com estes tumores torne a interpretação de uma amostra citológica bastante dificultosa (HAUCK, 2003).

As atuais recomendações do *Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force* (VAFSTF) para a gestão da massa que se desenvolve no local de uma vacina são as de registrar o tamanho e localização, seguido pela realização de uma biópsia se: 1) a massa persistir por mais de 3 meses, 2) se for maior que 2 cm de diâmetro, ou 3) se aumentar de tamanho após 1 mês da aplicação (MORRISON; STARR, 2001).

Ao confirmar que a massa é maligna, os procedimentos a serem adotados devem incluir radiografia torácica de rotina e análises laboratoriais pré-operatórias (MORRISON; STARR, 2001). Perfis completos de hematologia, urinálise e bioquímica sérica, juntamente a sorologia para leucemia felina e imunodeficiência felina, são recomendados para diagnosticar qualquer doença concomitante que possa afetar a resposta ao tratamento (LADLOW, 2013).

Quando viável, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética devem ser realizadas para determinar o volume e extensão do tumor, essas informações são importantes para instituição do protocolo

terapêutico, seja para avaliação para excisão cirúrgica ou radioterapia (MORRISON; STARR, 2001; HAUCK, 2003).

Alguns trabalhos demonstram que os volumes dos tumores estimados com base em medições no exame físico são menores do que quando comparados com as imagens por TC contrastada dos mesmos, evidenciando a inadequação do exame físico para determinar a extensão do tumor (McENTEE, 2000; HAUCK, 2003). O tamanho real dos tumores determinado pela TC pode ser o dobro do tamanho estimado pelo exame físico (McENTEE, 2000; MARTANO; MORELLO; BURACCO, 2011; HARTMANN et al., 2015). Os resultados de imagiologia de diagnóstico avançado maximizam as chances de sucesso no tratamento e a remoção cirúrgica incompleta de um sarcoma é a causa mais comum de falha de tratamento (MORRISON; STARR, 2001).

Além da avaliação da extensão do tumor primário, o estadiamento padrão e avaliação geral de saúde são realizadas em pacientes felinos com sarcomas no local de injeção. Os locais mais comuns de metástases são os pulmões, seguido pelos nódulos linfáticos, mediastino e órgãos abdominais, tais como o rim, baço, intestino e fígado (RUDMANN et al., 1996; KOBAYASHI et al., 2002; HAUCK, 2003; LADLOW, 2013). Destaca-se a necessidade de realização de três projeções radiográficas do tórax para pesquisar metástase pulmonar, a qual ocorre em cerca de 10-25% dos casos (LADLOW, 2013).

## **Tratamento**

O tratamento adequado deve incluir primeiro o estadiamento e planejamento cuidadoso da cirurgia (HARTMANN et al., 2015). O prognóstico melhora se, além da cirurgia radical, também forem realizados tratamentos adjuvantes como a radioterapia, quimioterapia e imunoterapia (HAUCK, 2003; KIRPENSTEIJN, 2006; HARTMANN et al., 2015).

No pré-operatório, a tomografia computadorizada contrastada ou ressonância magnética deve ser realizada para o estadiamento da doença, determinação da extensão do tumor e do tamanho do campo necessário da radiação para maximizar a chance de cura (HARTMANN et al., 2015).

A ressecção cirúrgica do tumor deve alcançar 3-5 cm de margens laterais e duas camadas musculares ou osso como margem profunda (SCHERK et al., 2013; LADLOW, 2013). Mesmo assim, o tratamento utilizando somente a excisão cirúrgica tem uma taxa de recorrência de até 70%, sendo que a recidiva geralmente ocorre nos primeiros 6 meses após a cirurgia (HENDRICK; SHOFER; GOLDSCHMIDT, 1994; HARTMANN et al., 2015). Mesmo nos casos de fibrossarcomas totalmente excisadas, cerca de um terço apresenta recorrência (LADLOW, 2013). Após a remoção do sarcoma, o paciente deve ser reavaliado mensalmente durante os primeiros três meses após cirurgia, e, pelo menos, a cada três meses durante um ano (MORRISON; STARR, 2001).

Os sarcomas na região interescapular geralmente envolvem ressecção dos músculos do pescoço e processos espinhosos dorsais das vértebras cervicais, o que pode resultar em fraqueza do pescoço e flexão da cabeça temporárias, com melhora dentro de 6-8 semanas. A amputação parcial da escápula também pode ser necessária (LADLOW, 2013). Já sarcomas em membros posteriores, duas camadas de músculo podem ser suficientes como margem de profundidade, mas se for necessário deve ser realizado a amputação pela desarticulação coxofemoral, e ocasionalmente hemipelvectomy, se o tumor for posicionado sobre o coto proximal. Para sarcomas que ocorrem ao longo do flanco deve-se realizar a excisão da parede abdominal (LADLOW, 2013).

O relatório de análise histopatológica deve conter detalhes sobre a história do paciente, local da lesão e solicitar que as margens cirúrgicas sejam avaliadas (LADLOW, 2013). Giudice e colaboradores (2010) descrevem em seu trabalho que uma margem negativa não representa

ausência de células tumorais fora da fronteira de ressecção. Além disso, após a cirurgia, a resposta de cura provoca a ativação da cascata hemostática, e liberação de várias citocinas e fatores de crescimento por parte de células inflamatórias recrutadas no sítio de intervenção cirúrgica (WICK; MILLS, 2002). Alguns destes fatores, tal como o fator de crescimento de fibroblastos e fator de crescimento derivado de plaquetas, podem exercer uma ação de promoção do tumor ao proliferar fibroblastos no tecido de reparação; por outro lado, as células inflamatórias e enzimas líticas envolvidas na hemostase dos processos de reparação podem destruir as células neoplásicas residuais, exercendo um efeito antitumoral que explica a ausência de recorrência observada em 30% dos casos de sarcoma com margens infiltradas (GIUDICE et al., 2010).

Como a taxa de recorrência após a excisão cirúrgica é relativamente alta, mesmo com as margens cirúrgicas livres, a radioterapia tem sido usada como uma terapia adjuvante (LADLOW, 2013). A radioterapia pré ou pós-operatória diminui significativamente as taxas de recorrência e prolonga a remissão (KOBAYASHI et al., 2002). Utilizada antes da cirurgia, o tumor poderá diminuir de tamanho, e no pós-cirúrgico é usada para reduzir a doença microscópica residual. No entanto, o benefício da radioterapia ainda não foi provado conclusivamente na literatura (LADLOW, 2013).

O impacto da quimioterapia no tratamento ainda deve ser determinado com clareza. Vários agentes quimioterápicos têm demonstrado atividade contra os sarcomas de aplicação, incluindo carboplatina, doxorubicina e ciclofosfamida (HAUCK, 2003; KIRPENSTEIJN, 2006). Estudos prospectivos adicionais são necessários para abordar adequadamente qual papel da quimioterapia no tratamento dos sarcomas (HAUCK, 2003). Porém a quimioterapia continua sendo uma opção para o tratamento paliativo, principalmente, quando o sarcoma é irressecável e levando-se em conta que a radioterapia não está disponível (HARTMANN et al., 2015).

A maioria dos protocolos quimioterápicos resultam em respostas parciais (MACY; COUTO, 2001). Combinações de doxorubicina (1 mg/kg, intravenoso, no dia 1 de um ciclo de 21 dias) e ciclofosfamida (200-300 mg/m<sup>2</sup>, via oral, no dia 10 do ciclo), mitoxantrona (4-6 mg/m<sup>2</sup>, intravenoso, no dia 1 de um ciclo de 21 dias) e ciclofosfamida (200 300 mg/m<sup>2</sup>, via oral, no dia 10 do ciclo), ou agente único, com carboplatina (250 mg/m<sup>2</sup>, intravenoso, a cada 3 a 4 semanas) resultaram em algumas remissões parciais e completas; no entanto, sarcomas em gatos não costumam ser quimiorresponsivos (MACY; COUTO, 2001). Em um estudo desenvolvido por Martano et al. (2005) no qual avaliou associação da doxorubicina e excisão cirúrgica comparando com tratamento apenas cirúrgico, porém não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre as taxas de recidivas e metástases dos dois grupos.

A imunoterapia adicional parece ter resultados promissores (HARTMANN et al., 2015). Um estudo utilizou interferon- $\omega$  felino para o tratamento de fibrossarcoma para avaliar sua segurança e viabilidade como uma opção de tratamento para gatos; foi considerado seguro e bem tolerado, porém ainda deve ser testado em um ensaio controlado com placebo para avaliar a eficácia no tratamento (HAMPEL et al., 2007). Kirpensteijn (2006) também cita que a utilização de gene da interleucina-2 pode promover menor recorrência do tumor associando à radioterapia e cirurgia. A imunoterapia pode desempenhar um papel na futura gestão do sarcoma em felinos (KIRPENSTEIJN, 2006).

Martano et al (2010) sugere a necessidade de estudar novos medicamentos ou novas abordagens para estimular o sistema imune do hospedeiro contra o tumor; já que as pesquisas sobre o sarcoma atingiram um patamar e novos esforços são importantes para o controle do tumor.

## Prevenção

Há três considerações importantes na prevenção do desenvolvimento de sarcoma no local de aplicação: com base na escolha do local de injeção, recomendações para reduzir a reação inflamatória e frequência de vacinação (HARTMANN et al., 2015).

As injeções em gatos devem ser sempre administradas em locais em que a cirurgia poderia promover a cura completa, com o procedimento cirúrgico menos complicado. Em geral, injetando distalmente nos membros, a massa pode facilmente ser removida através da amputação do membro (HARTMANN et al., 2015). A *American Association of Feline Practitioners* (AAFP) recomenda que vacinas contra vírus da panleucopenia felina, herpesvírus-1 felino e calicivírus felino devem ser administradas abaixo do cotovelo direito; vacina contra FeLV deve ser administrada abaixo do joelho esquerdo; e vacina contra a raiva deve ser administrada abaixo do joelho direito (SCHERK; FORD; GASKEELL, 2013).

A recomendação desses locais de injeção visa facilitar a identificação do injetável que levou ao desenvolvimento do sarcoma, o diagnóstico precoce e a remoção com margem do mesmo, que potencialmente conduziria a uma taxa de cura mais elevada (MACY; COUTO, 2001), porém vale ressaltar que esses pacientes submetidos a amputação do membro ou excisões neoplásicas extensas, devem ser avaliados cuidadosamente para o reconhecimento e manejo da dor, assim como a manutenção da qualidade de vida e aumento do tempo de sobrevivência. Alterações comportamentais e de mobilidade podem se desenvolver, por isso é importante a reabilitação física, manejo e adaptação ambiental desses pacientes.

Os gatos devem receber o mínimo de injeções subcutâneas e intramusculares, e sempre que possível optar por medicamentos por via oral ou intravenoso. A aplicação de substâncias de longa ação irritante, como glicocorticoides de ação prolongada, devem ser evitados. Vacinas

recombinantes sem adjuvante são preferidas sobre vacinas inativadas com adjuvantes. As vacinas também devem estar à temperatura ambiente antes da administração por via subcutânea, mas não deve ser mantido sem refrigeração durante horas (HARTMANN et al., 2015).

A vacinação é um procedimento médico e deve ser realizado somente após avaliação cuidadosa das necessidades do paciente. Cada veterinário deve determinar o risco relativo de doença para gatos individualmente e tomar decisões adequadas relativas a vacinação (MORRISON; STARR, 2001). A AAPF ressalta a importância de vacinar o maior número de gatos possíveis dentro de uma população em risco, vacinar cada gato não mais frequentemente do que o necessário, e apenas contra agentes de doenças infecciosas a que os pacientes têm um risco potencial de exposição e a doença subsequente (SCHERK; FORD; GASKEELL, 2013). A vacinação anual nem sempre é necessária e pode aumentar o risco de desenvolver sarcomas (MORRISON; STARR, 2001).

### **Considerações finais**

Esta doença é um desafio entre os veterinários, apesar da baixa prevalência, caráter iatrogênico, alta agressividade e mesmo com o tratamento cirúrgico radical, as taxas de recidivas são altas. Pesquisas sobre sarcoma de sítio de aplicação ainda estão sendo desenvolvidas para melhor compreensão da patogenia e epidemiologia, assim como promover métodos mais eficazes de tratamento e prevenção.

\*\*\*

### **Feline injection-site sarcoma**

#### **ABSTRACT**

Injection-site sarcomas are malignant neoplasms whose mesenchymal origin is characterized by aggressive biological behavior, developing from

various tissues, being fibrosarcoma the most common histological type in felines. Despite wide research, the pathogenesis of the disease is still not fully understood, the most accepted hypothesis suggests that administration of vaccines, medications and other injectables into the subcutaneous or intramuscular tissue of predisposed cats may induce a chronic inflammatory reaction and, subsequently, neoplastic transformation. Related to epidemiology, it presents low prevalence and high rates of regress even after aggressive treatments. The diagnosis is performed through biopsy and histopathological examination, assessment of the extent of the primary tumor, the standard staging and general evaluation of the health of these patients. The multimodal therapeutic approach, associating radical surgical excision with radiotherapy, chemotherapy or immunotherapy, has shown better results. Choosing the injection site, frequency of vaccination and recommendations to reduce the inflammatory reaction are important considerations for prevention. The aim of this review is to provide an overview of the current knowledge on feline application site sarcoma.

**Keywords:** Neoplasm, diagnosis, injection-site, vaccination, *Felis catus*.

\*\*\*

## Referências

AMORIM, F. V. Sarcomas de locais de injeção. *Acta Scientiae veterinariae*, v. 35, p. 221-223, 2007.

BURTON, G.; MASON, K. V. Do postvaccinal sarcomas occur in Australian cats? *Australian Veterinary Journal*, v. 75, p. 102-107, 1997.

<https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1997.tb14167.x>

CARDOSO, D. Avaliação de fatores de prognóstico associados a excisão cirúrgica de sarcomas nos locais de inoculação em felinos. 2012. 61 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, 2012.

CARMINATO, A.; VASCELLARI, M.; MARCHIORO, W.; MELCHIOTTI, E.; MUTINELLI, F. Microchip-associated fibrosarcoma in a cat. *Veterinary Dermatology*, v. 22, p. 565-569, 2011.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2011.00975.x>

CHALITA, M.C.C.; RECHE, A. Fibrossarcoma. In: SOUZA, H.J.M. de. Coletâneas em Medicina e Cirurgia Felina. Rio de Janeiro: L. F. Livros de Veterinária, cap. 18, p. 215-224, 2003.

DAMBACH, D.; CARLSON, J.; RIDDLE, D.; HENDRICK, M. Immunohistochemical identification and localization of growth factors in feline postvaccinal lesions. *Veterinary Pathology*, v. 33, p.607, 1996.

DE MAN, M. M.; DUCATELLE, R. V. Bilateral subcutaneous fibrosarcomas in a cat following feline parvo-, herpes- and calicivirus vaccination. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 9, p. 432-434, 2007.

<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.05.002>

GIUDICE, C.; STEFANELLO, D.; SALA, M.; CANTATORE, M.; RUSSO, F.; ROMUSSI, S.; TRAVETTI, O.; DI GIANCAMILLO, M.; GRIECO, V. Feline injection-site sarcoma: Recurrence, tumor grading and surgical margin status evaluated using the three-dimensional histological technique. *The Veterinary Journal*, v. 186, p. 84-88, 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.07.019>

GOBAR, G. M.; KASS, P. H. World Wide Web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 220, n. 10, 1477-1482, 2002. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.220.1477>

HAMPEL, V.; SCHWARZ, B.; KEMPF, C.; KÖSTLIN, R.; SCHILLINGER, U.; KÜCHENHOFF, H.; FENSKE, N.; BRILL, T.; HIRSCHBERGER, J. Adjuvant immunotherapy of feline fibrosarcoma with recombinant feline interferon-  $\omega$ . *Journal Veterinary Internal Medicine*, v. 21, p. 1340-1346, 2007.

<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01957.x>

HARTMANN, K.; DAY, M. J.; THIRY, E.; LIORET, A.; FRYMUS, T.; ADDIE, D.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; GRUFFYDD-JONES, T.;

HORZINEK, M. C.; HOSIE, M. J.; LUTZ, H.; MARSILIO, F.; PENNISI, M. G.; RADFORD, A. D.; TRUYEN, U.; MÖSTL, K. Feline injection-site sarcoma: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 17, p. 606-613, 2015. <https://doi.org/10.1177/1098612X15588451>

HAUCK, M. Feline injection site sarcomas. *The Veterinary Clinics Small Animals Practice*, v. 33, p. 553-561, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(03\)00006-8](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(03)00006-8)

HENDRICK, M. J.; BROOKS, J. J. Postvaccinal sarcomas in the cat: histology and immunohistochemistry. *Veterinary Pathology*, v. 31, p. 126-129, 1994. <https://doi.org/10.1177/030098589403100121>

HENDRICK, M. J.; SHOFER, F. S.; GOLDSCHMIDT, M. H.; HAVILAND, J. C.; SCHELLING, S. H.; ENGLER, S. J.; GLIATTO, J. M. Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at non-vaccination sites in cats: 239 cases (1991-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 205, p. 1425-1429, 1994.

KIRPENSTEIJN, J. Feline injection site-associated sarcoma: Is it a reason to critically evaluate our vaccination policies? *Veterinary Microbiology*, v. 117, p. 59-65, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.04.010>

KOBAYASHI, T.; HAUCK, M. L.; DODGE, R.; PAGE, R. L.; PRICE, S.; WILLIAMS, L. E.; HARDIE, E. M.; MATHEWS, K. G.; THRALL, D. E. Preoperative radio-therapy for vaccine associated sarcoma in 92 cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 43, p. 473-479, 2002. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2002.tb01036.x>

LADLOW, J. Injection site-associated sarcoma in the cat: treatment recommendations and results to date. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 15, p. 409-418, 2013. <https://doi.org/10.1177/1098612X13483239>

MACY, D. W. Vaccine-associated sarcomas in cats. *Feline Practice*, v. 23, p. 24-27, 1995.

MACY, D. W. Current understanding of vaccination site-associated sarcomas in the cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 1, p. 15-21, 1999.

[https://doi.org/10.1016/S1098-612X\(99\)90005-0](https://doi.org/10.1016/S1098-612X(99)90005-0)

MACY, D. W.; COUTO, C. G. Prevention and treatment of injection-site sarcomas. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 3, p. 169-170, 2001.

<https://doi.org/10.1053/jfms.2001.0145>

MARTANO, M.; MORELLO, E.; IUSSICH, S.; BURACCO, P. A case of feline injection-site sarcoma at the site of cisplatin injections. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 14, p. 751-754, 2012. <https://doi.org/10.1177/1098612X12449407>

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

<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.025>

MARTANO, M.; MORELLO, E.; UGHETTO, M.; IUSSICH, S.; PETTERINO, C.; CASCIO, P.; BURACCO, P. Surgery alone versus surgery and doxorubicin for the treatment of feline injection-site sarcomas: a report on 69 cases. *The Veterinary Journal*, v. 170, p. 84-90, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2004.04.004>

MAYR, B.; SCHAFFNER, G.; KURZBAUER, R.; SCHNEIDER, A.; REIFINGER, M.; LOUPAL, G. Mutations in tumor suppressor gene p53 in two feline fibrosarcomas. *British Veterinary Journal*, v. 151, p. 707-713, 1995.

[https://doi.org/10.1016/S0007-1935\(95\)80151-0](https://doi.org/10.1016/S0007-1935(95)80151-0)

McENTEE, M. C. The utility of contrast enhanced computed tomography in feline vaccine associated sarcomas: 35 cases. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 41, p. 575, 2000.

McLELAND, S. M.; IMHOFF, D. J.; THOMAS, M.; POWERS, B. E.; QUIMBY, J. M. Subcutaneous fluid port-associated soft tissue sarcoma in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 15, p. 917-920, 2013.

<https://doi.org/10.1177/1098612X13478267>

MORRISON, W. B.; STARR, R. M. Vaccine-associated feline sarcomas. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 218, p. 697-702, 2001.

<https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.697>

MUNDAY, J. S.; BANJAY, K.; ABERDEIN, D.; FRENCH, A. F. Development of an injection site sarcoma shortly after meloxicam injection in an unvaccinated cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 13, p. 998-991, 2011.

<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.07.015>

RUDMANN, D. G.; VAN ALSTINE, W. G.; DODDY, F.; SANDUSKY, G. E.; BARKDULL, T.; JANOVITZ, E. B. Pulmonary and mediastinal metastases of a vaccination-site sarcoma in a cat. *Veterinary Pathology*, v. 33, p. 466-469, 1996.

<https://doi.org/10.1177/030098589603300422>

SCHERK, M. A.; FORD, R. B.; GASKELL, R. M.; HARTMANN, K.; HURLEY, K. F.; LAPPIN, M. R.; LEVY, J. K.; LITTLE, S. E.; NORDONE, S. K.; SPARKES, A. H. 2013 AAFP Feline vaccination advisory panel report. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 15, p. 785-808, 2013. <https://doi.org/10.1177/1098612X13500429>

SÉGUIN, B. Feline injection site sarcomas. *The veterinary clinics small animal practice*, v. 32, p. 983-995, 2002 [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(02\)00022-0](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(02)00022-0)

WICK, M. R.; MILLS, S. E. Evaluation of surgical margins in anatomic pathology: technical, conceptual, and clinical consideration. *Seminars in Diagnostic Pathology*, v. 19, p. 207-218, 2002.

WILCOCK, B.; WILCOCK, A.; BOTTOMS, K. Feline postvaccinal sarcoma: 20 years later. *Canadian Veterinary Journal*, v. 53, p. 430-434, 2012.