

**FIBROSARCOMA FELINO ASOCIADO A INYECCIÓN**

DAHIANA LIZETH BARRIOS PASTRANA

10511527306

YISELLE LORENA BECERRA CARO

10511525158

MONOGRAFÍA PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MÉDICO  
VETERINARIO

UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO

FACULTAD DE MEDICINA

VETERINARIA TRABAJO DE GRADO

III

TUTOR: PATRICIA ÁLVAREZ CASTILLO

BOGOTÁ

D.C 2021.

## RESUMEN

El fibrosarcoma felino asociado al tipo de inyección es una neoplasia mesenquimal con características altamente malignas, descrito por primera vez a principio de los años 90, estos tumores se originan en sitios anatómicos en donde previamente ha habido una administración de sustancias, su aparición y el aumento de incidencia se ha relacionado principalmente con la inyección de vacunas, el presente trabajo busca realizar una revisión literaria actualizada sobre los aspectos relevantes del fibrosarcoma felino.

***Palabras claves:*** fibrosarcoma felino, inyección, vacunas.

### **ABSTRACT**

Feline fibrosarcoma associated with the type of injection is a mesenchymal neoplasm with highly malignant characteristics, first described in the early 90's, these tumors originate in anatomical sites where previously there has been an administration of substances, their appearance and increased incidence has been related mainly to the injection of vaccines, this work seeks to make an updated literature review on the relevant aspects of feline fibrosarcoma.

***Keywords*** : *feline fibrosarcoma, injection, vaccines.*

## **TABLA DE CONTENIDO**

<b>1. Glosario</b>	<b>6</b>
<b>2. Introducción</b>	<b>9</b>
<b>3. Planteamiento del problema</b>	<b>10</b>
<b>4. Justificación</b>	<b>12</b>
<b>5. Objetivos</b>	<b>13</b>
<b>5.1 Objetivo general</b>	<b>13</b>
<b>5.2 Objetivos específicos</b>	<b>13</b>
<b>6. Metodología</b>	<b>14</b>
<b>7. Marco teórico</b>	<b>15</b>
<b>7.1 Reseña histórica</b>	<b>15</b>
<b>7.2 Etiología</b>	<b>16</b>
<b>7.3 Prevalencia y epidemiología</b>	<b>17</b>
<b>7.4 Factores de riesgo</b>	<b>18</b>
<b>7.5 Otros elementos asociados al fibrosarcoma felino</b>	<b>19</b>
<b>7.6 Patogénesis del fibrosarcoma felino</b>	<b>20</b>
<b>7.7 Algunos casos reportados</b>	<b>23</b>
<b>7.8 Histopatología del fibrosarcoma felino</b>	<b>26</b>

<b>7.9 Inmunohistoquímica</b>	<b>30</b>
<b>8.0 Diagnóstico</b>	<b>32</b>
<b>8.1 Opciones terapéuticas del Fibrosarcoma felino</b>	<b>35</b>
<b>8.2 Prevención</b>	<b>41</b>
<b>8.3 Pronóstico</b>	<b>43</b>
<b>8.4 Recomendaciones</b>	<b>44</b>
<b>8.5 Discusión</b>	<b>47</b>
<b>8.6 Conclusiones</b>	<b>52</b>
<b>8.7 Bibliografía</b>	<b>55</b>

## GLOSARIO

**Adyuvante:** Sustancia que se usa para ayudar a reforzar la respuesta inmunitaria a una vacuna de modo que se necesite menos cantidad de vacuna.

**Ataxia:** Alteración en la postura y el control del movimiento.

**Biopsia:** Extracción de células o tejidos para ser examinados por un patólogo.

**Carcinogénesis:** Proceso por el cual las células normales adquieren mutaciones y comienza a reproducirse descontroladamente.

**Citocinas:** Son pequeñas proteínas que son cruciales para controlar el crecimiento y la actividad de otras células del sistema inmunitario y las células sanguíneas.

**Citología:** Examen y análisis de un conjunto de células extraídas del cuerpo.

**Condrosarcoma:** Tumor maligno que se origina del cartílago y no es tan frecuente.

**Corticoide:** Son hormonas con propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, especialmente cuando se utilizan a dosis farmacológicas.

**Fibroblasto:** Tipo más común de célula que se encuentra en el tejido conectivo.

**Fibrosarcoma:** El prefijo *fibro* se deriva de su célula originaria, el fibroblasto y la palabra *sarcoma* indica que se trata de un tumor maligno de tejido mesenquimal.

**Genoma:** Conjunto completo de ADN en un organismo.

**Histiocitoma fibroso maligno:** Tipo de cáncer que por lo general se forma en el tejido blando, pero que también se forma en el hueso.

**Incidencia:** Cantidad de casos nuevos de una enfermedad, síntoma, muerte o lesión que se presenta durante un periodo de tiempo específico.

**Inmunohistoquímica:** Técnica utilizada para determinar la presencia y el nivel específico de proteínas celulares.

**Leucemia felina:** El virus infecta células del sistema inmunitario (serie blanca de la sangre o leucocitos) destruyéndolas o dañándolas. Esto deja al gato expuesto a una gran variedad de otras enfermedades e infecciones (infecciones secundarias).

**Macrófago:** Célula fagocitaria.

**Metástasis:** Se presenta cuando las células cancerosas se desprenden del tumor primario, viajan por el cuerpo a través de la sangre o el sistema linfático.

**Metilprednisolona:** Es un corticosteroide de larga duración, es un medicamento que excede a la prednisolona en potencia antiinflamatoria y con una tendencia menor a retener sodio y agua.

**Miofibroblastos:** Son fibroblastos especializados que posee características intermedias entre fibroblasto y célula muscular lisa.

**Neutrófilo:** Célula inmunitaria producido en la médula ósea y liberados al torrente sanguíneo para que viajen a cualquier parte.

**Oncogén:** Gen anormal o activado que procede de la mutación de un alelo de un gen normal llamado protooncogén; el oncogén es responsable de la transformación de una célula normal en una maligna que desarrollara un tipo de cáncer.

**Osteosarcoma:** Neoplasia maligna altamente invasiva y destructiva de rápido crecimiento que puede afectar el esqueleto apendicular o axial.

**Panleucopenia felina:** Es una enfermedad vírica muy contagiosa se caracteriza porque puede aparecer de forma súbita, tiene una morbilidad del 100 % y una alta mortalidad, afecta a todos los miembros de la familia Felidae (gato, tigre, leopardo).

**Rabdomiosarcoma:** Neoplasias malignas infiltrativas poco frecuentes que representan aproximadamente 1% de todas las neoplasias.

**Rabia:** La rabia es una zoonosis mortal y, en algunos países europeos, el gato está considerado

una especie de alto riesgo para la transmisión de la infección a los seres humanos.

**Radioterapia:** Es un tratamiento del cáncer que usa altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores.

**Recidiva:** Reaparición del tumor maligno tras un periodo más o menos largo de ausencia de enfermedad.

**Rinotraqueitis felina:** Es una enfermedad respiratoria muy contagiosa, en la mayoría de los casos son provocados por uno de los dos virus de la rinotraqueitis felina o por ambos: el herpes virus felino y el calicivirus felino.

**Tumor:** Masa anormal de tejido que aparece cuando las células se multiplican más de lo debido o no se mueren cuando deberían.

## 1. INTRODUCCIÓN

A principios de los 90 en Norteamérica y Europa se evidenció un aumento de la incidencia de fibrosarcoma en áreas comúnmente empleadas para realizar la vacunación de los felinos domésticos, que al parecer coincidían con el incremento de la vacunación de la rabia y FeLV, en el año 1992 se logró estimar la incidencia global de sarcomas en el sitio de inyección de 10.000 gatos, actualmente se conoce que la incidencia varía 1 en 1.000 o 1 en 10.000 gatos que han sido vacunados; por lo tanto se sugirió la probabilidad de desarrollar sarcomas que aumenta con el número de vacunas administradas simultáneamente en el mismo sitio de vacunación sin embargo, en la actualidad se conoce que las vacunas no son la única causa de sarcomas en el sitio de inyección (Aragón, 2017).

El 80% de los sarcomas más comunes es el fibrosarcoma sumamente agresivo y recidivante con un alto índice de mortalidad, aunque existen otras variantes tales como el histiocitoma fibroso maligno (HFM) o sarcoma pleomórfico, el osteosarcoma, condrosarcoma y el rabdomiosarcoma estos se presentan en menor frecuencia (Santelices Iglesias et al., 2019).

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El sarcoma felino asociado a inyección (FISS) es una enfermedad en los gatos que ha alarmado al mundo veterinario debido a su posible conexión con ciertas vacunas y procedimientos de vacunación; los sarcomas inducidos tienen comportamiento invasivo y tienden a repetirse incluso después de una cirugía de extirpación extensa (Kirpensteijn, 2006).

Su apariencia es la de una masa firme, de superficie regular o irregular, y firmemente adherida a los tejidos circundantes que también puede producirse por inyecciones distintas a las vacunaciones, por ejemplo, después de la administración de antibióticos y esteroides de larga duración (Duarte, Carlos, Albertus, Moise, & García, 2018).

En el 84% de los casos, la afección en los tejidos subcutáneo y muscular se localiza más comúnmente en la región torácica dorsal entre los omoplatos (Kirpensteijn, 2006).

Se ha postulado que además de las vacunas existen varios estímulos diferentes, como la inyección de material extraño, traumatismo e implante de microchip, que inducen inflamación crónica en el tejido subcutáneo o en el músculo y pueden ser responsables de la transformación neoplásica (Porcellato et al., 2017).

Los protocolos de tratamiento agresivo (extirpación quirúrgica, radioterapia, cirugía) han demostrado ser eficaces con tiempos medianos reportados, hasta una recurrencia local de 405 a 986 días; sin embargo, son procedimientos muy costosos para algunos propietarios (Saba, Vail, & Thamm, 2012).

Teniendo en cuenta el desarrollo de estos tumores, a medida que la investigación en este tema avanza, cualquier elemento extraño inoculado por vía subcutánea, capaz de generar una reacción inflamatoria crónica tiene la capacidad de producir este tipo de neoplasias y a pesar de este conocimiento no se realizan los protocolos recomendados de vacunación,

inclusive en nuestro medio práctico y actual no se tiene conocimiento sobre las directrices de vacunación en América Latina y lo doloroso, incómodo o estresante que puede resultar para el paciente a la hora de realizar dichos procedimientos, lo que puede significar una necesidad de investigación para nuestro medio.

### **3.JUSTIFICACIÓN**

Teniendo en cuenta la gravedad que genera la presencia del fibrosarcoma inducido por inyección en pacientes felinos, es de gran importancia revisar la literatura más actualizada y disponible que nos indique la adecuada utilización de las medidas profilácticas tanto para procedimientos médicos como terapéuticos. Esta revisión permite una actualización que nos lleva a la evaluación sobre el grado de amenaza real de esta enfermedad, la comprensión de si las anomalías patogénicas pueden explicar la aparición y recurrencia del tumor y la importancia de implementar las medidas preventivas disminuyendo así las complicaciones para los propietarios, veterinarios, la industria de las vacunas y lo más importante, la población felina (Nande et al., 2012).

## **4.OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Realizar una revisión de la literatura especializada y actualizada acerca de la presentación de fibrosarcoma en gatos asociado al sitio de inyección, identificando los aspectos más relevantes sobre el tema.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Recopilar los conocimientos existentes sobre el fibrosarcoma felino asociado a inyección.
- Reconocer los lugares anatómicos frecuentes en la presentación de fibrosarcoma felino.
- Mencionar las diferentes opciones terapéuticas frente al fibrosarcoma felino.

## 5.METODOLOGÍA

Se realizará una revisión de literatura científica tipo monografía integradora consultando las bases de datos *Scielo*, *Sciencedirect*, *Pubmed* y *CABI (Vet Med Resource)* con una estrategia de búsqueda diseñada para obtener resultados relacionados al fibrosarcoma felino utilizando las palabras claves: fibrosarcoma, felino, incidencia, inyección.

Se espera seleccionar como mínimo 30 artículos científicos de revisión de literatura, casos clínicos o experimentos de los últimos años.

Inicialmente se planteará la utilización de recursos científicos en el idioma inglés, debido a que la mayoría de información y reportes encontrados actualizados se encuentran en este idioma.

## **6. MARCO TEÓRICO**

### **6.1 RESEÑA HISTÓRICA**

El sarcoma felino en el sitio de inyección fue primero descrito por Hendrick y Goldschmidt en 1991, quienes observaron un aumento en la presentación de sarcomas en las localizaciones anatómicas utilizadas preferentemente para realizar inyecciones en los gatos (Graf, Guscetti, Welle, Meier, & Pospischil, 2018). En este mismo año, se informó por primera vez un aumento en la incidencia de tumores en los gatos que se desarrollaron en los sitios de inyección en los Estados Unidos. Esta observación se relaciona con un mayor uso de vacunas contra el virus de la leucemia felina (FeLV) y contra el virus de la rabia (Hartmann et al., 2015), el vínculo entre la vacunación y el aumento de la incidencia de sarcomas sugirió el término de sarcoma asociado a la vacuna o sarcoma en el lugar de inyección; sin embargo se ha demostrado que otros materiales extraños inyectados en los tejidos musculares o subcutáneos del gato puede desencadenar una inflamación crónica local y la transformación neoplásica; Surge una hipótesis acerca de la respuesta inflamatoria que desarrollan estos tumores de forma crónica en el sitio de inyección de la vacuna, de tal forma que cualquier inyección o un estímulo inflamatorio lograrían tener el potencial para invocar la carcinogénesis (Cora et al., 2017). Posteriormente se encontró relación de inyecciones no vacunales con este tipo de tumor lo que permitió la reclasificación neoplásica del mismo como sarcoma felino por inyección. (Hartmann et al., 2015).

## 6.2 ETIOLOGÍA

Inicialmente el fibrosarcoma lo asociaron a la vacunación frente a la rabia y al virus de la leucemia felina (FeLV) en gatos, pero se logró establecer que otras vacunas estaban implicadas como la panleucopenia, la rinotraqueitis y el calicivirus felino; también se logró identificar que inyecciones distintas a las vacunas aplicadas a nivel subcutáneo o intramuscular tiene la capacidad de producir sarcomas después de presentar una reacción inflamatoria crónica como ejemplo, tenemos los corticoides de acción prolongada como la metilprednisolona incluso elementos como microchips y suturas no absorbibles (Aragón, 2017).

Los adyuvantes son usadas en algunas vacunas felinas inactivadas, siendo el más común el aluminio de la vacuna contra FeLV y la rabia; este elemento se convirtió en uno de los principales agentes de sospecha etiológica, y al compararse las vacunas adyuvadas y no adyuvadas se encontró que la naturaleza de la reacción de las vacunas adyuvadas no dependía necesariamente del antígeno si no de la composición del adyuvante, así que la inflamación inducida por vacunas que contienen aluminio se relaciona con la cantidad de este elemento (Hinojosa,2017).

La inflamación persistente en los sitios de inyección, llevaría al desarrollo de una respuesta reparadora que en algunos casos conduciría a la inducción de una neoplasia. Esta hipótesis se basa en el hallazgo de focos microscópicos en las respuestas inflamatorias granulomatosas en los sitios de inyección. Los fibroblastos pueden sufrir una transformación neoplásica a través de diferentes mecanismos como la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores (Santelices Iglesias et al., 2018).

En los felinos, la inflamación persistente como respuesta a la inyección pre dispondría al desarrollo de una actividad reparativa que, en algunos casos, daría lugar a la formación de

una neoplasia, la magnitud y duración de la inflamación estaría influenciada por la formulación de la vacuna y condicionada por el genoma del paciente (Santelices Iglesias et al., 2019).

### **6.3 PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA**

En el 2015 se realizó un estudio en Polonia en donde (Kliczkowska et al, 2015) reporta que en el periodo entre el 2008 y 2014 en la Veterinaria Biało-brzeska 135 fibrosarcoma fueron diagnosticados, estos tumores representaron el 1,45% de todos los pacientes felinos en el transcurso de ese periodo lo que equivale a 135 de 9.318 gatos; en este mismo periodo se diagnosticaron 8 FISS en la veterinaria de Piaseczno; los gatos con estos tumores representaron el 0.16% de todos los pacientes felinos lo que equivale a 8 de 4.894 gatos; también se reporta que 140 FISS fueron diagnosticados entre 1998 y 2013 en el laboratorio de la División de patomorfología animal, estos tumores representaron el 13,3% de todo el tejido examinado microscópicamente de muestras recogidas de felinos; entre 2009 y 2013 se diagnosticaron 29 FISS en el laboratorio de la división de patomorfología animal en donde estos tumores representaron el 7,59% de todos los exámenes citopatológicos; la conclusión de este estudio fue que la prevalencia de FISS en la población de gatos, resultó ser mayor que antes basando el análisis de una población de 2 clínicas veterinarias.

Un estudio más reciente mostró que la prevalencia de fibrosarcoma asociado al sitio de inyección en gatos vacunados varió de 1/ 1.000 a 1/ 10.000 y ocurre regularmente en gatos de 10 años con algunos picos en gatos de 6-7 años y de 10-11 años respectivamente. También se ha observado una incidencia ligeramente mayor en hembras que en machos y no se ha observado predisposición racial (Cora et al., 2017).

Se ha estimado una incidencia de entre 1.000 por cada 10.000 gatos vacunados y los periodos de latencia entre la administración de una vacuna y el desarrollo de tumor oscila entre 2 meses y 10 años, la tasa de metástasis notificada es del 10% al 25% con sitios metastásicos comunes como los pulmones y los ganglios linfáticos regionales (Saba, 2017).

#### **6.4 FACTORES DE RIESGO**

A la mayoría de vacunas inactivadas se les añade un adyuvante que ayuda a incrementar la inflamación en el sitio de inyección, lo que es necesario para iniciar la respuesta inmune necesaria, sin embargo, esta respuesta podría provocar una inflamación que potencialmente podría provocar una transformación maligna; dentro de las vacunas que representan un riesgo más alto son aquellas contra FeLV (Arbaiza, 2017).

Se ha propuesto que ciertos factores como carga de antígeno, proliferación fibroblástica y grado de inflamación persistente, son elementos que predisponen al desarrollo de FISS en gatos, también se ha podido establecer que no hay ninguna asociación entre la marca de la vacuna, el calibre de la jeringa y dar un masaje en el sitio de inyección, aunque se logró relacionar que aparte de un trauma previo en el sitio de inyección, la temperatura de administración a la hora de vacunar aumenta el riesgo ya que a menor temperatura mayor riesgo (Aragón, 2017). Otro factor que puede estar ligado a la presentación del FISS es el tejido adiposo en el lugar de aplicación y la inflamación causada a este tejido, así que en los felinos obesos se han encontrado niveles más altos de TGF- $\alpha$  en el tejido adiposo en comparación con felinos en condición corporal normal (Arbaiza, 2017).

El hecho de que no todos los gatos desarrollen fibrosarcoma felino asociado a inyección después de la vacunación sugiere que podría haber una predisposición genética, este dato ha

sugerido que hay una mayor incidencia de fibrosarcoma asociado a inyección en los hermanos de los gato afectados y que algunos gatos tienden a desarrollar más de un tumor, en gatos afectados se han identificado mutaciones en el gen supresor de tumores p53, que está implicado en el inicio y la progresión del cáncer en el tejido de sarcoma de gatos (Hartmann, 2015).

### 6.5 OTROS ELEMENTOS ASOCIADOS AL FIBROSARCOMA FELINO

Se han reportado casos de fibrosarcomas producidos por: suturas no absorbibles en la pared abdominal de un gato de 8 años en el 2002, también tras una inyección de lufenuron en el 2003, en el 2011 se reportó la presentación de un fibrosarcoma tras la implantación de un microchip en un gato de 9 años y el primer caso reportado en el año 2013 tras el implante de un tubo de silicona para la administración de fluidos subcutáneos en un gato de 20 años que padecía de insuficiencia renal crónica (Aragón,2017).



**Figura 1.** Fibrosarcoma ocasionado por un microchip, la flecha blanca indica la localización del microchip. Adaptado de Aragón, (2017).

## 6.6 PATOGÉNESIS DEL FIBROSARCOMA FELINO

La patogenia de estos sarcomas aún no está explicada definitivamente, pero las reacciones inflamatorias crónicas se consideran un desencadenante de una transformación maligna, como se ha mencionado las vacunas que contienen adyuvante inducen una inflamación local y parecen estar relacionadas con la formación de fibrosarcoma (Hartmann et al., 2015).

La inflamación incitada por la vacunación parece desempeñar un papel principal en el desarrollo de sarcomas en los gatos. Se cree que la patogénesis de los sarcomas asociados a la vacunación se produce mediante la transformación maligna de los fibroblastos y miofibroblastos impulsada por la reacción inflamatoria e inmunológica del cuerpo a la vacunación. Las respuestas inflamatorias a las vacunas implican varios factores de crecimiento, entre ellos el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ); y se sabe que éstos impulsan la división de las células miofibroblásticas y contribuyen a la transformación maligna; se cree que los adyuvantes de las vacunas, incluido el hidróxido de aluminio, contribuyen de manera significativa a la exuberante reacción inflamatoria que conduce al desarrollo de tumores en los gatos después de la vacunación. En algunos tumores se han identificado macrófagos que contienen material gris azulado, y se ha demostrado que este material es adyuvante del aluminio (Skorupski,2016).

La hipótesis más aceptada sobre la patogenia del fibrosarcoma es que la inflamación crónica asociada a la sobreexpresión de los factores de crecimiento y a la activación del oncogén actúan como desencadenante de la transformación neoplásica (Cecco et al., 2019). La irritación prolongada aumentará el estado de activación de las células involucradas en la inflamación y la reparación de tejidos. El proceso de reparación activa las células madre que pueden diferenciarse

para reemplazar los tejidos dañados. Estas células madre tienen una vida larga y por lo tanto, tienen muchas oportunidades para acumular mutaciones (Tizard, 2020).

La inflamación puede inducir la producción de radicales libres y metabolitos que causan daños en el ADN y mutaciones, actuando como iniciador de la carcinogénesis. El entorno que proporciona la inflamación crónica, junto con una predisposición genética, altera la susceptibilidad a las lesiones cancerígenas; como resultado del proceso inflamatorio, la fosfolipasa A2 induce la liberación de ácido araquidónico, que a su vez puede ser metabolizado siguiendo una de las dos vías bien conocidas: la lipoxigenasa o la ciclooxigenasa (COX). Esta última vía implica la expresión de la COX-1 y la COX-2, la expresión de la COX-1 es constitutiva en la mayoría de los tejidos, mientras que la expresión de la COX-2 es constitutiva en la placenta, la mácula densa del riñón y en el cerebro, y es inducible en otros lugares, por diferentes citoquinas inflamatorias, como la interleucina (IL)-1, el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , interferón (IFN)- $\gamma$ , y bajo hipoxia la expresión de la COX-2 se encuentra en las neoplasias mesenquimales y se ha informado en la expresión de FISS (Santelices Iglesias et al, 2018).

La irritación crónica y prolongada provoca un aumento de las células madre y la posibilidad de que algunas de ellas muten. Durante la inflamación crónica, los macrófagos secretan factores de crecimiento. Los oxidantes liberados por los macrófagos activados pueden actuar como mutágenos, especialmente en células que se dividen rápidamente. Los fibroblastos proliferan en sitios de inflamación crónica y cicatrización de heridas. En algunos de estos fibroblastos, la oncogénesis puede activarse (Tizard, 2020).

Se ha demostrado que los códigos oncogénicos para el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y los sarcomas asociados a la vacuna expresan tanto

el PDGF como su receptor, se ha sugerido que los linfocitos dentro de los sarcomas asociados a la vacuna secreta PDGF, que luego sirve como factor de crecimiento para los fibroblastos. Esta combinación de anomalías podría resultar en la pérdida del control del crecimiento en los fibroblastos involucrados en el proceso inflamatorio crónico. El gen supresor de tumores p53 codifica una proteína que regula el ciclo celular. Esta proteína p53 aumenta en respuesta al daño celular. Esto, a su vez, retrasa la división celular y permite la reparación del ADN antes de que la célula se divida. Si la célula está gravemente dañada, la proteína p53 desencadena la apoptosis y así evita que el daño del ADN se transmita a la siguiente generación. Sin embargo, las células en las que ha mutado p53 pueden continuar dividiéndose, dando lugar a células anormales y posiblemente malignas. Hasta el 60% de los sarcomas en el lugar de la inyección expresan p53 mutado. El factor de transcripción clave para el sistema inmunológico innato, NF- $\kappa$ B, juega un papel fundamental en varios cánceres. La activación de NF- $\kappa$ B es rápidamente inducida por infecciones virales y bacterianas, productos de células necróticas, daño al ADN, estrés oxidativo y citocinas proinflamatorias. NF- $\kappa$ B se activa cuando sus inhibidores específicos son destruidos por enzimas en el complejo IKK. La mayoría de aumento de la actividad de NF- $\kappa$ B que se produce en los tumores se debe a la producción de citocinas que activan la IKK, como la IL-1 y el factor de necrosis tumoral. La pérdida de p53 funcional también desencadena la activación de NF- $\kappa$ B. Este NF- $\kappa$ B juega un papel clave en los pasos progresivos de la tumorigénesis. Es necesario para la generación de especies reactivas de oxígeno que causan daño al ADN y mutaciones oncogénicas. Mejora la proliferación y supervivencia de las células tumorales. Al estimular crónicamente la proliferación de células cancerosas, inhibir la muerte celular y promover la mutagénesis, NF- $\kappa$ B impulsa la progresión maligna (Tizard, 2020).

El FISS se origina en sitios de inoculación tales como cuello, región interescapular, parrilla costal, región dorso lumbar, flanco y miembros posterior (Santelices Iglesias et al., 2019); aunque los sitios más comunes de desarrollo de tumores son el tejido subcutáneo de las regiones de la pared interescapular y torácica. La Asociación Americana De Médicos Veterinarios de Felinos (AAFP) no recomiendan la vacunación en esos lugares debido a las complicaciones relacionadas con la extirpación quirúrgica (Cecco et al., 2019).

### **6.7 ALGUNOS CASOS REPORTADOS**

En Brasil, en la región metropolitana de Porto Alegre, Estado de Rio Grande do Sul; se examinaron los datos de las muestras de biopsia y necropsia de felinos presentadas entre 2007 y 2017, y se extrajeron muestras histológicamente compatibles con la FISS para su reevaluación. Se seleccionaron las neoplasias compatibles con la FISS con los siguientes criterios de inclusión: localización del tumor en un sitio anatómico utilizado para la administración de vacunas o medicamentos incluidas las extremidades, la región torácica interescapular y lateral, el flanco y la cola; antecedentes clínicos de vacunación para inmunodeficiencia adquirida, la administración parenteral de sustancias médicas y características histológicas del tumor tales como la presencia de necrosis, infiltración inflamatoria de células mononucleares en la periferia del tumor y origen en el tejido subcutáneo. Se incluyeron en el estudio casos en los que se cumplían todos los criterios (Cecco et al., 2019). En el período de 10 años del estudio, se presentaron al departamento de patología un total de 3.161 muestras de biopsias; de éstas, 89 muestras (2,81%) cumplían los criterios de diagnóstico. En el mismo período de tiempo se realizaron un total de 1.341 exámenes de necropsia de felinos, y sólo dos muertes se atribuyeron al FISS. La edad de los gatos afectados

oscila entre 2 y 16 años (mediana de 10 años, media de 9,7 años). Las hembras representaban el 61,8% de los casos y los machos el 38,2%. Se disponía de información sobre la raza de 83 gatos, de los cuales el 92,8% no tenía una raza definida, el 6% eran siameses y uno era persa (1,2%). Teniendo en cuenta la distribución anatómica de las lesiones, los tumores localizados en la zona subcutánea de la pared torácica representaron el 34,9% de los casos (31/89), seguidos por el 29,2% que se originó en el flanco (26/89), el 21,3% en la región interescapular (19/89) y el 14,6% en las extremidades (13/89) y no se observaron tumores en la cola; se disponía de información sobre el tamaño de las neoplasias en la evaluación bruta en 59 casos. De éstos, el 15,2% (9/59) se clasificaron como T1, el 23,7% (14/59) como T2 y el 61,1% (36/59) como T3. Microscópicamente, en 57/89 (64%) de los casos hubo invasión de los tejidos circundantes, incluidos los músculos y a veces la dermis, mientras que en los 32 casos restantes (36%) las neoplasias se limitaron al tejido subcutáneo. La mayoría de las muestras eran histológicamente compatibles con el fibrosarcoma que representaba el 88,8% de los casos (79/89), seguido del sarcoma pleomórfico (10,1% [9/89]) y el condrosarcoma (1,1% [1/89]). En cuanto a la diferenciación tisular, el 49,4% (44/89) de las muestras estaban bien diferenciadas, el 37,1% (33/89) presentaba una diferenciación moderada y el 13,5% (12/89) estaba mal diferenciado. Todas las muestras presentaban necrosis intratumoral y se observó una necrosis leve en el 29,2% (26/89) de los casos; una necrosis moderada y marcada estuvo presente en el 37,1% (33/89) y el 33,7% (30/89) de los tumores, respectivamente. En cuanto a la actividad mitótica, el 83,1% (74/89) de las neoplasias tenían una actividad mitótica baja, el 11,2% (10/89) una actividad moderada y el 5,7% (5/89) una actividad alta. En todos los casos se observó una infiltración inflamatoria de linfocitos y macrófagos, predominante en la periferia del tumor. En cuatro neoplasias se observó material intracitoplasmático anfófilo dentro de los macrófagos.

En el 15,7% (14/89) de los casos evaluados había células gigantes multinucleadas (Cecco et al., 2019).

Se ha notificado un caso de fibrosarcoma en el lugar de la inyección felina, con metástasis al cerebelo en un paciente felino con metástasis cerebelosa, el caso reporta que una gata doméstica de 7 años fue enviada al Departamento de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria de Cluj-Napoca (Rumania), para una encuesta completa de necropsia. El gato fue castrado a la edad de dos años. En 2015, el gato mostró un tumor en la región interescapular (es decir, el sitio de vacunación) que se extirpó quirúrgicamente. La masa fue diagnosticada histológicamente como FISS. Seis meses después, el gato presentaba dificultad respiratoria y signos neurológicos, ataxia, posiciones anormales de la cabeza, falla de ingestión, etc., el gato presentó anemia y caquexia; en el tejido subcutáneo de la región interescapular, se detectó una masa nodular firme, de color blanco grisáceo, el tumor tenía un tamaño de 1,1 cm con un área necrótica central en sección transversal; al examen citológico se identificó una gran cantidad de células neoplásicas del huso mal diferenciadas, dispuestas individualmente o en grupos. También se observaron numerosas células gigantes multinucleadas neoplásicas, las células neoplásicas mostraron bordes mal definidos, una pequeña cantidad de citoplasma eosinófilo pálido y ligeramente brillante, núcleos ovales a alargados y vesiculares, y 1-3 núcleos magenta de tamaño variable prominentes, multi focalmente, se observaron algunas células neoplásicas multinucleadas. Se identificó una gran cantidad de figuras mitóticas; un material brillante eosinofílico estaba presente entre las células neoplásicas del tumor. Periféricamente, el tumor fue infiltrado multi focalmente por agregados de linfocitos. Sin embargo, en la parte central del tumor, se observaron áreas extensas de necrosis junto con infiltrado neutrófilo y hemorragias. Todas las otras masas identificadas (incluida la del cerebelo) presentaron las mismas

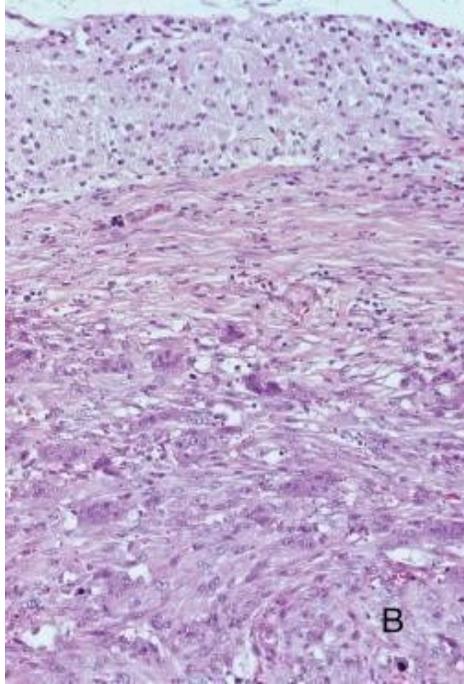
características histológicas descritas anteriormente. La masa cerebelosa no estaba encapsulada, era infiltrativa y estaba pobremente delimitada del tejido nervioso adyacente. Debido a razones de bienestar, el gato fue sacrificado humanamente (Cora et al., 2017).

## **6.8 HISTOPATOLOGÍA DEL FIBROSARCOMA FELINO**

El fibrosarcoma felino asociado a inyección tiene características histopatológicas que lo diferencian de sarcomas espontáneos como la infiltración perivascular de linfocitos y macrófagos en la periferia del tumor, área de necrosis central en donde se encuentran neutrófilos y algunos macrófagos con infiltrados linfoplasmocitarios; inflamación con predominio linfocítico e infiltración local de células tumorales (Hinojosa, 2017).

Se considera que para realizar una clasificación histopatológica se debe realizar una evaluación basada en unos criterios como: necrosis tumoral, pleomorfismo celular, actividad mitótica que irá aumentando dependiendo del grado, celularidad, grado de diferenciación tumoral y cantidad de estroma (Aragón, 2017).

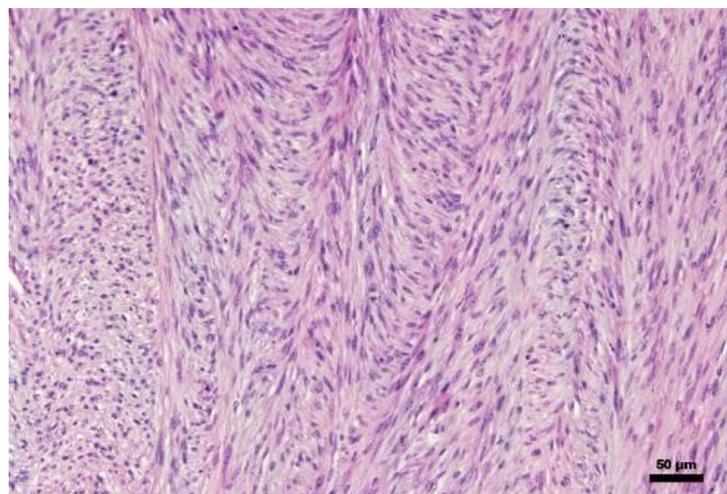
Se considera como fibrosarcoma a aquellos tumores compuestos por haces o fascículos entrelazados de células fusiformes pleomórficas (Santelices Inglesias et al., 2019).



**Figura 2.** Tizard. (2020) Corte histológico de un sarcoma postvacunal. Este es un fibrosarcoma con los haces entrelazados de células fusiformes. recuperado de <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-68299-2.00023-X>

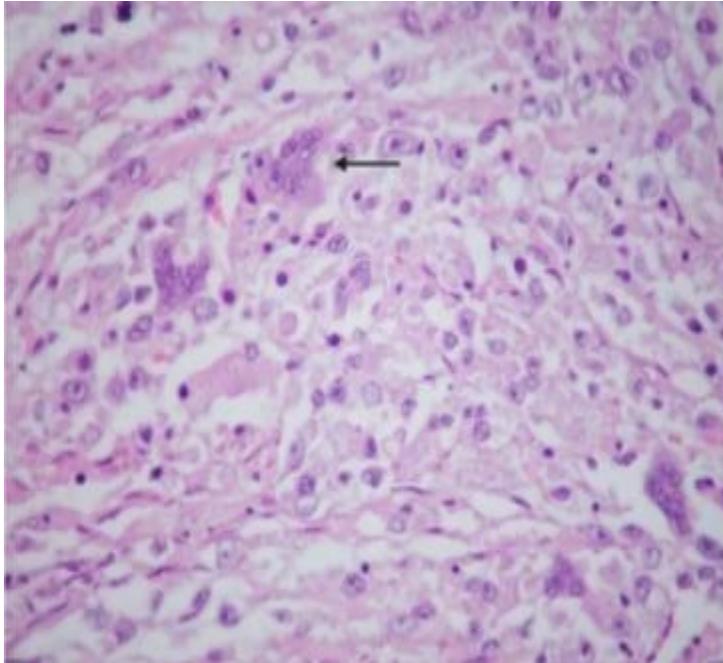


**Figura 3.** (Santelices Inglesias et al., 2019) Patrón característico del fibrosarcoma donde se observan haces o fascículos entrelazados de células fusiformes pleomórficas (flechas). Recuperado de [doi.org/10.24215/15142590e039](https://doi.org/10.24215/15142590e039)



**Figura 4.** (Santelices Inglesias et al., 2018) fibrosarcoma felino asociado al sitio de inyección, se muestra el patrón de haces intercalados de fibroblastos recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2018.09.002>

En el fibrosarcoma asociado a inyección se puede observar células gigantes multinucleadas que se correlaciona con el grado de tumor (Arbaiza,2017)

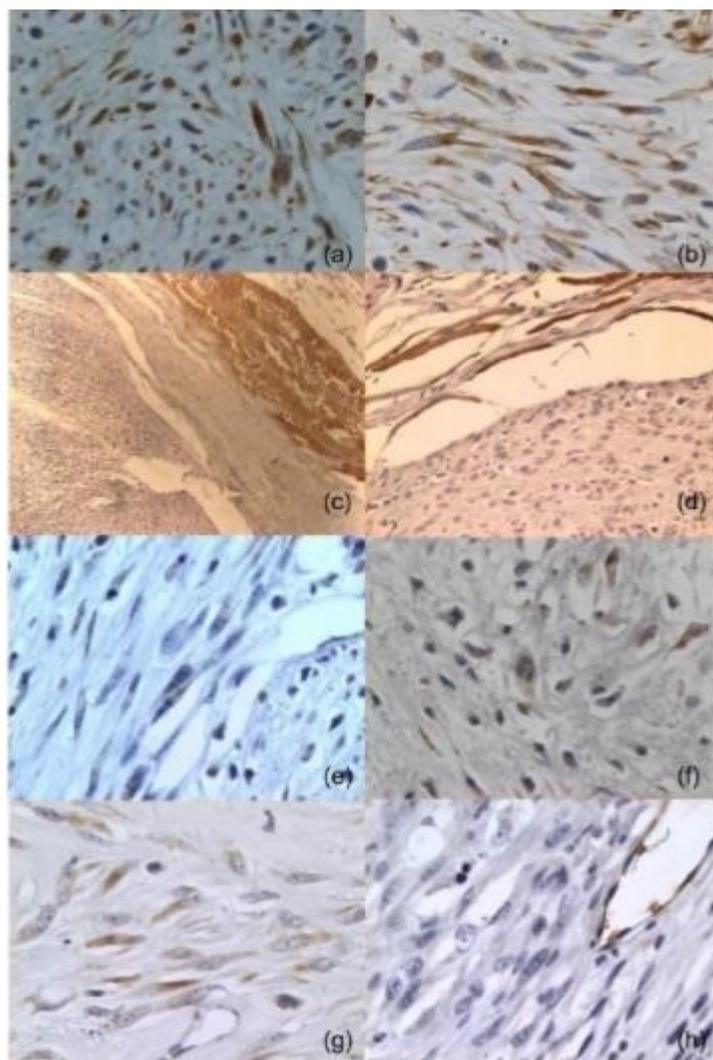


**Figura 5.** (Arbaiza,2017) Se observa numerosas células gigantes multinucleadas.

## 6.9 INMUNOHISTOQUÍMICA

En el departamento de cirugía de la Escuela de Medicina Veterinaria y Ciencias Animales de la Universidad de São Paulo se realizó un estudio sobre la expresión inmunohistoquímica de la vimentina, la citoqueratina, la desmina, la proteína S100, las partículas virales del virus de la leucemia felina (FeLV) y la ciclooxigenasa 2 y c-kit en 21 fibrosarcomas asociados al sitio de inyección, todas las neoplasias se extirparon quirúrgicamente; las muestras quirúrgicas se fijaron en formalina al 10% y se enviaron al Servicio de Patología Animal del Hospital Veterinario del SVMAS-USP para su diagnóstico, cortes representativos de las neoplasias fueron procesadas rutinariamente para su incrustación en parafina. Las secciones de 5 µm fueron teñidas con hematoxilina y eosina y observadas con un microscopio Nikon. El análisis histológico y la clasificación se basaron en las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud. La inmunohistoquímica se llevó a cabo en el Laboratorio de Oncología Experimental y Comparativa, SVMASUSP, Departamento de Patología. Las células inmunes fueron contada manualmente bajo microscopía de luz (40× aumento) usando el software Image Pro Plus (Image Pro Plus 4.5; Media Cybernetics) las expresiones de vimentina, citoqueratina (DAKO Z0622, de amplio espectro), desmina, proteína S100, partículas virales de FeLV y COX-2 en el FISS se evaluaron determinando el porcentaje de células inmunorreactivas de un total de 1.000 células, La inmunorreactividad se calificó de la siguiente manera: la tinción positiva se definió como >10% de células inmunorreactivas; la tinción negativa se definió como <10% de células inmunorreactivas o una ausencia de tinción detectable; el resultado del estudio fue que la vimentina dio positivo en todas las muestras, 20 tumores fueron positivos para la proteína S- 100, la COX-2 fue positiva en 13 tumores, la positividad para el c-KIT se observó en cuatro muestras y las partículas del FeLV

fueron positivas en nueve FISS (Carneiro et al., 2018 ).



**Figura 6** (Carneiro et al., 2018) Fotomicrografías de expresión inmunohistoquímica de vimentina, desmina y c-KIT en sarcomas en el lugar de inyección felino. (a, b) inmunotinción positiva para vimentina (aumento  $\times 400$ ); (c, d) inmunotinción negativa (40 aumentos) y positiva para desmina; (e – g) inmunotinción positiva para c-KIT ( $\times 400$ ); (h) inmunotinción de células endoteliales positivas para c-KIT (aumento de  $\times 400$ ). Recuperado de <https://doi.org/10.1177%2F1098612X18774709>

## 6.10 DIAGNÓSTICO

La mayoría de los gatos son llevados al veterinario después de que el dueño nota una hinchazón debajo de la piel, los sarcomas felinos pueden tener un componente quístico que se puede confundir con un absceso o un seroma por esta razón en 1996, se formó el Grupo de Trabajo sobre el Sarcoma Felino Asociado a la Vacunación (VAFSTF) para elaborar políticas destinadas a aumentar la concienciación y reducir el impacto de estos tumores en los gatos de compañía, El VAFSTF recomendó que los veterinarios utilizaran la "regla 3-2-1 (Skorupski,2016) por lo tanto presentarse un gato con una masa subcutánea es importante tener en cuenta la historia, localización de la masa, tamaño actual de la masa y cualquier cambio en el tamaño y las indicaciones para realizar la biopsia se basan en la regla 3-2-1 la cual permitirá diferenciar un tumor de una reacción granulomatosa post vacunal teniendo en cuenta eso; cualquier masa que ha persistido durante más de **3** meses y es mayor a **2** cm o está creciendo en el transcurso de **1** mes desde la aplicación de una inyección se recomienda una biopsia por incisión; la citología puede ser útil para descartar diagnósticos diferenciales pero se deben tomar muestras de diferentes áreas para mejorar la especificidad de la prueba; una vez que se ha confirmado el FISS, se recomienda la realización de radiografías torácicas para buscar pruebas de enfermedad metastásica pulmonar además, se fomenta el uso de imágenes avanzadas como la tomografía computarizada y ocasionalmente la resonancia magnética para la radiación y/o la planificación quirúrgica (Saba, 2017; Aragón, 2017).



**Figura 7.** (Saba,2017) medición de tumor con calibrador, debido al tamaño de la masa se debe realizar una biopsia incisional.

Recuperado de <https://dx.doi.org/10.2147%2FVMRR.S116556>

La termografía infrarroja, o imagen térmica, es una técnica de diagnóstico por imágenes sencilla, indolora, no invasiva y no ionizante que calcula la temperatura de la superficie de la piel basándose en la radiación infrarroja que emana del cuerpo, La detección del gradiente de temperatura puede ayudar a la identificación, clasificación y seguimiento de los tumores. Si se usa continuamente durante el curso del tratamiento, la termografía puede ayudar a controlar las respuestas del tumor, ya que la temperatura local tiende a disminuir en respuesta al daño de los tejidos inducido por la terapia y rara vez se ha informado de la evaluación termográfica de

enfermedades neoplásicas felinas, incluido el sarcoma en el lugar de la inyección en los felinos pero se realizó un estudio entre el periodo de 2015 y 2019 en el Departamento de Cirugía Universidad de São Paulo, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia São Paulo, Brasil en donde se evaluó la temperatura media de los tumores, la muestra era de 31 gatos que presentaban masas de piel, 19 hembras y 12 machos. Las edades de los gatos oscilaban entre los 3 y los 16 años, Los tumores midieron 0,6- 9,5 cm de longitud- 0,6-8,2 cm de ancho, de los 31 gatos 21 presentaron FISS, y el resto carcinomas y adenocarcinomas; los gatos se colocaban sobre una mesa de metal en una habitación de temperatura controlada (22°C) sin corrientes de aire. Los gatos no fueron sedados ni anestesiados, para evitar la posible interferencia de los medicamentos con la temperatura de la piel. Las imágenes se adquirieron con una cámara FLIR T650sc (cámara infrarroja Wi-Fi; resolución 307.000 píxeles, sensibilidad 30 mK), colocada a una distancia de 50 cm de la superficie de la piel y mantenida en un ángulo de 90° con respecto al objetivo. Las imágenes se analizaron utilizando un software (FLIR Tools) y se midieron los siguientes parámetros: área tumoral (TA), el área circular que abarca las masas tumorales; y área no tumoral (nTA), el área circular de ancho similar situada a una distancia de al menos 3 cm de los bordes del tumor, los resultados del estudio mostraron que , las temperaturas registradas en las zonas TA y nTA oscilaron entre 32,6°C y 38,4°C y 31,9°C y 37,8°C respectivamente, y las imágenes termográficas revelaron temperaturas altas en FISS en comparación con carcinomas y adenocarcinomas. Esta técnica permitió una detección rápida, segura y efectiva de las diferencias de temperatura entre TA y nTA en la mayoría de los casos y tales diferencias pueden ayudar a la localización del tumor y a la demarcación de los márgenes (Gianotti et al, 2020).

Una vez el diagnóstico se confirma se recomienda realizar radiografía de tórax en busca

de metástasis pulmonar, tomografía o resonancia magnética, perfil bioquímico del suero, análisis de orina y prueba de FIV/FeLV, datos importantes de la salud general del paciente (Rego,2019).



**Figura 8.** (Tizard 2020). Sarcoma post vacunal en un gato. Tenga en cuenta su posición sobre el surco escapular, un lugar conveniente para la vacunación subcutánea. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-68299-2.00023-X>

### 6.11 OPCIONES TERAPÉUTICAS

El tratamiento adecuado debe incluir primero la estadificación y planificación quirúrgica, ya que la escisión agresiva del tumor es crucial para evitar la recaída, los cirujanos deben realizar la resección completa y en bloqueo del tumor, con un margen de al menos tres centímetros, pero ideal es de cinco centímetros, los márgenes libres favorecen un intervalo sin recaídas de sarcoma de 700 días, a diferencia de los márgenes comprometidos que la ruptura libre es entre 112 días, incluso con una resección completa del tumor, la tasa de la recurrencia puede llegar al 50% (Rego,2019).

Los gatos con tumores ubicados suficientemente distantes en sus extremidades o cola, en los que la amputación o hemipelvectomía da lugar a amplios márgenes quirúrgicos microscópicos, son candidatos potenciales para un tratamiento exitoso con cirugía sola, en un intento por prevenir la reaparición de un tumor local o por lo menos prolongar el intervalo libre de enfermedad, se suele recomendar un tratamiento multimodal que incluye la cirugía y la radioterapia definitiva, cuando se realiza radioterapia preoperatoria se trata con radiación la totalidad del tumor más un amplio margen de 3-5 cm de tejidos normales alrededor del tumor, y la escisión quirúrgica se realiza 2-4 semanas después de la finalización del protocolo de radiación, al realizarlo se preserva el suministro normal de sangre al tumor asegurando que las células de la periferia estén bien oxigenadas y, por lo tanto, sean más radiosensibles. Un inconveniente de este enfoque es el mayor riesgo de dehiscencia de la herida postoperatoria, ya que la piel irradiada no es normal y es más propensa a retrasar o dificultar la curación; la ventaja de la radioterapia postoperatoria es que la cirugía puede realizarse tan pronto como sea posible después del diagnóstico y sin el riesgo añadido de retrasar la curación de la piel irradiada. Sin embargo, los tamaños de los campos de radiación suelen ser mucho mayores y las células cancerosas están más hipóxicas debido a la interrupción del suministro de sangre durante la cirugía; los efectos secundarios de la radiación en los gatos son generalmente leves y comprenden principalmente la descamación seca de la piel (Kliczkowska et al, 2015).

Dado que los FISS son extremadamente invasivos a nivel local y se observan recurrencias incluso frente a protocolos agresivos de radioterapia y cirugía, algunos oncólogos incluyen la quimioterapia en un intento de prolongar aún más el intervalo libre de enfermedad por lo tanto el carboplatino, la doxorubicina, la doxorubicina liposomal, la ciclofosfamida, la ifosfamida y la lomustina se encuentran entre los quimioterapéuticos que se han notificado

en el tratamiento del FISS, con tasas de respuesta que oscilan entre el 0% y >50% (Kliczkowska et al., 2015).

El uso de la quimioterapia como única modalidad terapéutica tiene tasas de respuesta que oscilan entre el 17 y el 50%, y entretanto la progresión es generalmente inferior a 90 días, pero se ha informado de que llega a 125 días, la capacidad de las células para sobrevivir a la quimioterapia está muy influida por su capacidad de reparación del ADN como uno de los principales mecanismos por los que la quimioterapia tradicional causa citotoxicidad a través de daños irreparables en el ADN (Kang et al. 2016).

El tratamiento por electroquimioterapia (EQT) resulta de la aplicación de impulsos eléctricos, cortos y apropiados, que permean las células en suspensión. Esta electroporación celular permite una mayor entrega de la quimioterapia dentro de las células, aumentando así su citotoxicidad. En 1997 se describió un tratamiento que combinaba la quimioterapia Bleomicina sistémica con pulsos eléctricos locales (Rego,2019).

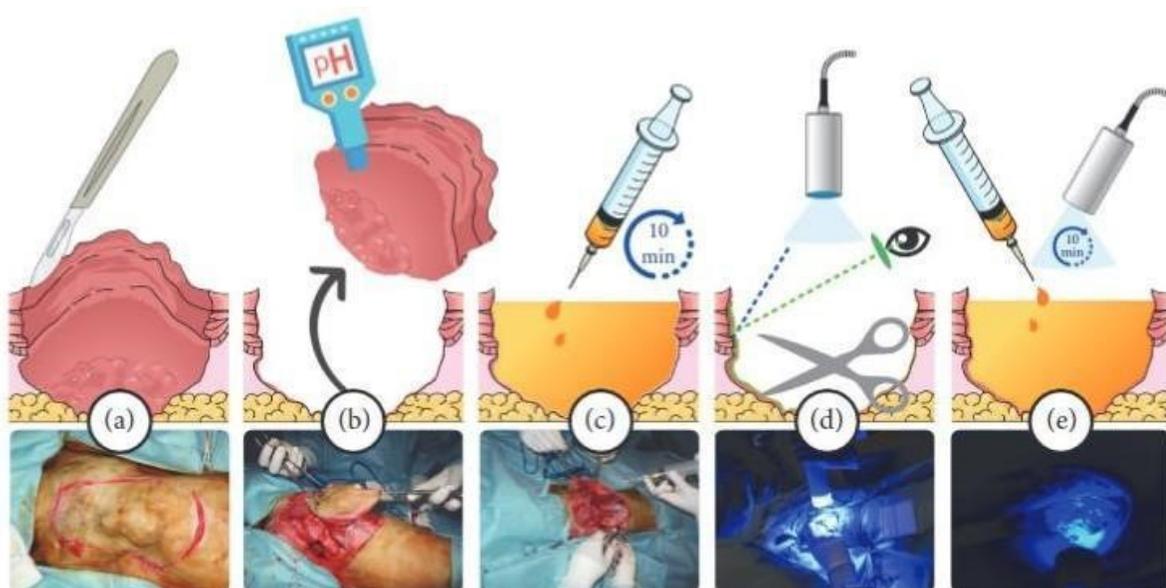
El fibrosarcoma asociado a inyección puede detectarse temprano cuando son pequeños, pero crecen muy rápido lo cual hace que se detecten masas muy grandes al momento del diagnóstico y un enfoque multimodal que incluye cirugía, radioterapia, inmunoterapia y quimioterapia pueden conducir a buenos resultados; la cirugía es el pilar básico del tratamiento, la extirpación quirúrgica, escisión radical, escapulectomía parcial, resección de una costilla, hemipelectomía e incluso amputación del miembro afectado puede ser necesario pero no todos los cánceres se pueden extirpar quirúrgicamente, depende del nivel de malignidad, la localización y el tamaño del tumor y, sobre todo, el estado del paciente. Los gatos que presentan un tumor recurrente, tienen un riesgo significativo (55%) en comparación con gatos, que no han sido operados previamente (31%) (Aragón, 2017; Müller & Kessler, 2018).

En un estudio realizado para evaluar el efecto de radiosensibilizante de la doxorubicina liposomal en una terapia combinada para el fibrosarcoma asociado a inyección se establecieron cuatro líneas de células tumorales primarias derivadas de FISS y los correspondientes modelos de ratón de tumor de xenoinjerto para evaluar la eficacia de una quimioterapia/radiación concomitante con doxorubicina en donde el pretratamiento con 0,25  $\mu\text{mol}$  doxorubicina dio lugar a un aumento significativo de la muerte de células tumorales inducida por la radiación, este resultado se confirmó in vivo, en que sólo la quimioterapia/radioterapia combinada dio lugar a una reducción significativa del crecimiento del tumor en comparación con las respectivas monoterapias con doxorubicina o radiación; en el estudio se menciona que las líneas celulares utilizadas para la evaluación de un tratamiento de combinación con doxorubicina y radiación se derivaron de muestras de tumores que surgieron en zonas comúnmente utilizadas para la vacunación., Se ha informado de que el pretratamiento con doxorubicina aumenta el efecto de la radiación de forma sinérgica en varias líneas celulares tumorales humanas . Para reconocer este efecto con las líneas celulares de fibrosarcoma establecidas, se eligió una concentración moderada de doxorubicina de 0,25  $\mu\text{mol}$  aplicada durante 8 h para realizar pruebas in vitro. El tratamiento con doxorubicina por sí solo ya ha dado lugar a una reducción significativa del número de células en las cuatro líneas celulares de la SFF. Las líneas celulares originadas en la misma muestra tumoral mostraron grandes diferencias en la sensibilidad a la doxorubicina, en correlación con la respectiva tasa de crecimiento. Las SFF1 y SFF2ST, que son células que se dividen rápidamente, fueron muy sensibles al tratamiento con doxorubicina, mientras que el efecto de la doxorubicina en las células de crecimiento lento SFF1rec y SFF2 fue moderado. al realizarse la radiación un día después de la administración de doxorubicina, la muerte de células se incrementó aún más.

Este beneficio adicional de la doxorubicina fue significativamente mayor en comparación con los grupos en los que la doxorubicina y el tratamiento de radiación se realizaron el mismo día, los resultados *in vitro* sirvieron de base para posteriores experimentos *in vivo*; sin embargo, en los estudios *in vivo*, en lugar del clorhidrato de doxorubicina soluble en agua se utilizó una formulación liposomal pegilada (Caelyx, Petznek et al., 2014). Los animales que recibieron el tratamiento combinado mostraron tamaños de tumores significativamente más pequeños que los animales de control. Cinco de los 14 animales tratados con el tratamiento combinado demostraron una reducción del volumen del tumor en los primeros 21 días. Los gatos con FISS recurrente fueron tratados con 0,75-1 mg/kg de doxorubicina liposomal y hasta siete fracciones diarias de radioterapia para una dosis máxima total de 31,5 Gy. Este tratamiento también fue generalmente bien tolerado. Por lo tanto, la terapia combinada de Caelyx y radiación que aquí se prueba ofrece una posibilidad de tratamiento adicional, especialmente para los gatos con recidivas repetidas, en los que una resección completa del tumor es difícil o incluso imposible (Petznek et al., 2014).

El rescate de la extremidad es una técnica bien establecida para el tratamiento del fibrosarcoma y el abordaje más común incluye la resección amplia seguida de la reconstrucción de la extremidad sin embargo, cuando el sarcoma surge alrededor del antebrazo involucrando los principales nervios y vasos, esta técnica puede causar el sacrificio de estructuras nobles que pueden conducir a importantes discapacidades de las extremidades, con un impacto negativo significativo en la calidad de vida; se ha sugerido una técnica innovadora basada en el uso de naranja de acridina para cirugía fotodinámica (PDS) que se combina con terapia fotodinámica (TFD) que tiene como objetivo mejorar la cirugía logrando márgenes de escisión mínimamente invasivos y disminuyendo el número de complicaciones; en Italia el Departamento de Ciencias

Veterinarias, Universidad de Turín, Grugliasco, la Unidad de Fisiopatología Ortopédica y Medicina Regenerativa, IRCCS Instituto Ortopédico Rizzoli, Bologna, Departamento de Oncología Musculo esquelética, se realizó un estudio en donde se evaluaría la viabilidad y efectividad de esta técnica teniendo en cuenta que no siempre es posible realizar una escisión quirúrgica amplia debido al tamaño y al lugar de desarrollo; en el estudio el campo quirúrgico fue irrigado con una solución de acridina naranja y expuesto a la luz UV para iluminar el tejido tumoral residual, y las áreas fluorescentes resultantes fueron recortadas. Para el PDT, antes del cierre de la herida, el campo fue nuevamente irrigado con una solución de acridina naranja y expuesto a la luz visible para obtener el efecto citocídico antitumoral, no hubo ninguna complicación y todos los márgenes estaban libres de enfermedad (Martano et al.,2019).



**Figura 9.** (Martano et al.,2019) Representación gráfica de la técnica PDS y PDT de naranja acridina. Escisión quirúrgica (a), medición de pH (b), irrigación con naranja de acridina (c), PDS (d), PDT (e). En la línea inferior, se muestran fotografías representativas del procedimiento.

En el procedimiento de la cirugía fotodinámica la escisión quirúrgica se realizó de acuerdo con las pautas de tratamiento de la FISS, con un margen de seguridad de 3 cm, extrayendo piel, tejido subcutáneo y músculo hasta la capa fascial debajo del tumor; después de la extirpación del tumor, el campo quirúrgico se irrigó primero con 50 ml de solución salina estéril para eliminar los coágulos de sangre y luego con 50 ml de naranja de acridina ( $1 \mu\text{g} / \text{ml}$ ), luego la solución estéril y se dejó en la oscuridad durante 10 min, después del lavado con solución salina estéril, el campo quirúrgico se excitó con luz azul con dos dispositivos diferentes que eran adecuados para la fotoactivación en el quirófano, después el campo se irriga con una jeringa de 50 ml lleno de solución estéril naranja de acridina ( $1 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) y se expone a la luz quirúrgica; a los 10 minutos, después de la irrigación con naranja acridina. Finalmente, la herida se suturó de forma rutinaria, después se evalúa el pH del tumor utilizando un monitor de nivel de pH portátil (Martano et al. 2019).

## 6.12 PREVENCIÓN

En América del Norte la recomendación de un protocolo por el que las dos vacunas con adyuvante percibidas como de alto riesgo serían administradas en sitios anatómicos diferentes que podrían ser más susceptibles a la extirpación quirúrgica de cualquier FISS que pudiera desarrollarse, de acuerdo con la recomendación de "leucemia en el miembro izquierdo, rabia en el miembro derecho" se sugería que la vacuna contra FeLV se debe dar, en la medida de lo posible, tan distal como fuera posible en el miembro posterior izquierdo, mientras que la vacuna antirrábica se debe dar en la medida de lo posible tan distal como fuera posible en el miembro posterior derecho. Esta recomendación se mantiene en las directrices actuales de

AAFP (Asociación Americana de Profesionales Felinos), que también especifica la administración de las tres vacunas esenciales en una extremidad anterior. Un estudio evaluó el efecto de esta práctica mediante la comparación de la distribución anatómica de FISS en los gatos antes de que se hiciera la recomendación (1990-1996) y después de la adopción de la práctica. Los datos mostraron una disminución significativa en la prevalencia de FISS interescapular y un aumento en la prevalencia de tumores en la extremidad anterior derecha pero no a la izquierda (Day et al., 2016). La selección de vacunas no básicas debe basarse en el conocimiento regional o local de la prevalencia de enfermedades infecciosas y los factores de estilo de vida de cada mascota (por ejemplo, vida interior o exterior, entorno rural o urbano, actividad laboral o de acompañamiento, viajes o alojamiento, las recomendaciones para la vacunación primaria de gatitos propuestas en 2017 son: una primera vacuna a los ocho o nueve meses de edad, una segunda vacuna tres o cuatro semanas de edad y una tercera vacuna a las 16 semanas de edad, las vacunas no esenciales deben seleccionarse de acuerdo con el estilo de vida previsto y el riesgo de exposición del gato pequeño como el gato adulto (Day, 2017).

Los gatitos nacidos carecen de importantes anticuerpos adquiridos por vía transplacentaria en cambio, absorben anticuerpos específicos derivados de la maternidad (MDA) a través del calostro, lo que proporciona una importante protección durante los primeros años de vida. La mayor parte de la absorción se produce en las 24 horas siguientes al nacimiento; es fundamental reconocer que existe una considerable variación individual en la tasa de disminución del MDA, y algunos gatitos mantienen altas concentraciones durante meses, pero la cantidad de MDA en un gatito en un momento dado no puede predecirse porque varía según la titulación de la madre y la cantidad de calostro ingerido después del nacimiento. Por ello, se administra una serie de vacunas a los gatitos cada 2 a 4 semanas hasta las 16 a 18

semanas de edad, a fin de aumentar las posibilidades de que la inmunización tenga éxito poco después de la disminución del MDA a títulos suficientemente bajos, una vez que se ha logrado la vacunación después de la disminución del MDA, se recomienda en general que se administre una vacuna de refuerzo 3 o 4 semanas más tarde (esto es especialmente importante en el caso de las vacunas inactivadas, aunque también se producirá un efecto de refuerzo después de la revacunación con vacunas vivas atenuadas, en el pasado, se recomendaba que la revacunación se realizaré un año después de la serie inicial de gatitos, y luego, para la mayoría de las vacunas, cada tres años a partir de entonces. Sin embargo, WSAVA recomienda que la vacuna de 1 año (rinotraqueítis viral felina-calicivirus-panleucopenia solamente) sea reemplazada por la revacunación a los 6 meses de edad. y contra el FPV, el herpesvirus felino tipo 1 (FHV-1) y el calicivirus felino (FCV) a los 6 meses de edad (Stone,2020).

### **6.13 PRONÓSTICO**

Los sarcomas felinos tienen un mal pronóstico, la mayoría de los gatos mueren como resultado de una recurrencia local o de metástasis y se deben tratar mediante resección radical, pero esto a menudo es difícil ya que requiere un periodo de recuperación prolongado. esto es cierto en el caso de los gatos vacunados por vía subcutánea en la región interescapular (Tizard, 2020).

A medida que el tumor primario se hace más grande y comienza a estirar la piel superpuesta e invade los tejidos subyacentes, la ulceración de la piel, el dolor, la hemorragia persistente, la infección y la necrosis afectan negativamente a la calidad de vida del gato, Un predictor común de la recurrencia local es la plenitud de la escisión quirúrgica es decir, márgenes limpios, esto es especialmente cierto en el caso de los gatos tratados con cirugía sola

(Saba, 2017).

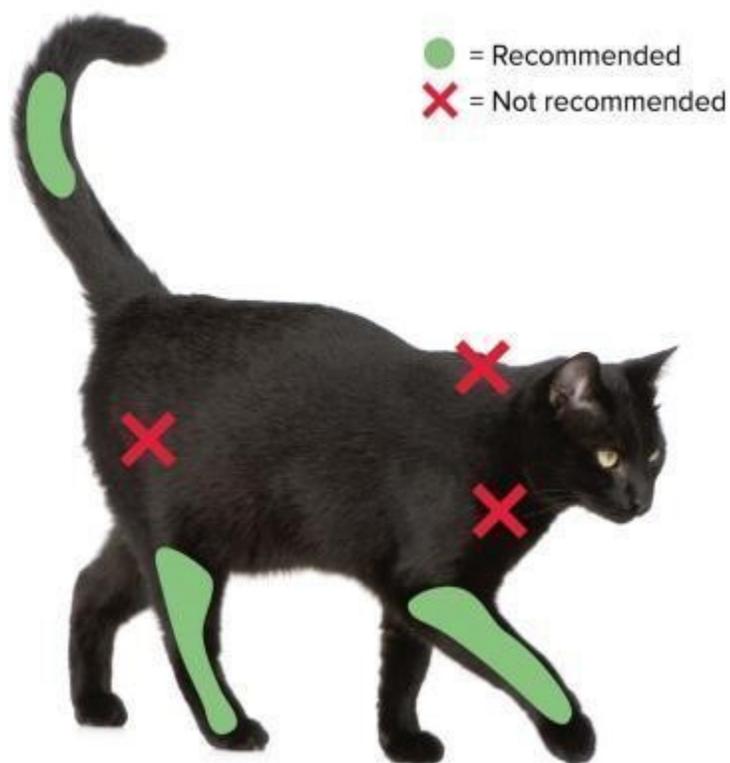
#### **6.14 RECOMENDACIONES**

Existe una mala interpretación sobre la función y el propósito de las pautas de vacunación. La mayoría de directrices no son instrucciones para la profesión ni son legalmente vinculantes. Por otro lado, las pautas son un conjunto de recomendaciones y están basadas en la interpretación experta de la información científica actual, diseñadas para ser leídas, discutidas y adoptadas por los médicos veterinarios para el uso en sus prácticas diarias; teniendo en cuenta las pautas de WSAVA, la intención nunca fue considerarlas aplicables a nivel mundial a la práctica veterinaria en los 86 países miembros desarrollados y en desarrollo, donde existen diferentes prevalencias de enfermedades infecciosas, diferentes niveles socioeconómicos y estándares de práctica veterinaria. Las pautas de WSAVA están destinadas a proporcionar una fuente de información que pueda adaptarse a las distintas necesidades locales a nivel nacional, o en regiones geográficas particulares o prácticas individuales. La última versión de las pautas de WSAVA se basa en la evidencia, relacionada con el campo de las vacunas. Pueden categorizarse las vacunas genéricamente como básicas (esenciales para cada perro o gato), no esenciales dependiendo la ubicación geográfica o estilo de vida individual de cada perro o gato que los coloca en riesgo de exposición o no ya que no hay evidencia científica suficiente para justificar el uso de estas vacunas (Day, 2017).

Las vacunas básicas deben administrarse a todos los perros y gatos, pero se considera que no es necesario administrarlas a animales adultos con tanta frecuencia como se llevaban a cabo en el pasado y es muy importante utilizar pruebas serológicas para informar la toma de decisiones sobre la frecuencia en el uso de algunas vacunas (Day, 2017).

En el momento de realizar la selección de vacunas complementarias se debe basar en el conocimiento regional o local de la prevalencia de enfermedades infecciosas y los factores de estilo de vida de la mascota individual, un ejemplo de ello es si vive en interiores o al aire libre, en un entorno rural o urbano, constantes viajes, el alojamiento y compañía (Day,2017).

No se recomienda vacunar en el espacio interescapular ni disminuir el volumen de la vacuna, Se recomienda la inyección de la extremidad distal para facilitar la amputación con márgenes de 5 cm en dos planos faciales en el caso de la inyección; las inyecciones subcutáneas ventrales abdominales se han utilizado debido a la relativa facilidad percibida de la extirpación del tumor sin necesidad de amputación. Sin embargo, la necesidad de eliminar dos planos faciales y Los márgenes de 5 cm aún necesitarían una agresiva remoción de tejido del abdomen y cavidad abdominal. La vacunación en la cola también ha sido reportada como bien tolerada y provocó respuestas serológicas aceptables a la vacunación en las extremidades distales Para facilitar los márgenes de 5 cm en el caso de sarcoma en el lugar de la inyección, las vacunaciones deben ser administradas en la cola distal y Se recomienda a los profesionales que mantengan registros completos y exactos del lugar de administración del antígeno y la vía de administración de la vacuna (Stone,2020).



**Figura 10.** (Stone,2020) Sitios de vacunación: sitios de inyección recomendados en las extremidades distales y la cola. Recuperado de <https://doi.org/10.1177/1098612X20948323>

## 6.15 DISCUSIÓN

Hendrick y Brooks (1994) junto con Macy y colaboradores (1996) lograron identificar que al realizar la vacunación frente a la rabia se generaba una mayor reacción inflamatoria en comparación con la vacuna frente a Leucemia Felina (FeLV) siendo más propensas al desarrollo de reacciones adversas aquellas vacunas adyuvadas con aluminio. Esta hipótesis permitió identificar que los adyuvantes empleados en múltiples vacunas son productores evidentes de reacciones inflamatorias crónicas, y realza el hecho de que las vacunas por si solas no son cancerígenas y no son la única etiología desencadenante de sarcomas.

Por otro lado, Lester y colaboradores (1996), Macy y Hendrick (1996), Bregazzi y colaboradores (2001) evidenciaron que las vacunas contra la panleucopenia, rinotraqueitis y calicivirus felino en al menos un informe se encontraron implicadas en el desarrollo de sarcomas. Esta hipótesis permitió demostrar que no solamente las vacunas frente a FeLV y Rabia desencadenan sarcomas cutáneos con alta capacidad infiltrativa, y no todas las vacunas administradas necesariamente generarán en un futuro neoplasias cutáneas malignas, por lo cual no se debe desalentar el uso de vacunas por existir el riesgo de desarrollar neoplasias.

Mientras Kirpensteijn (2006) junto con Carminato y colaboradores (2011) reportaron que distintas inyecciones a las vacunas tienen la capacidad de producir este tipo de sarcomas, incluso elementos inertes como, por ejemplo, microchips y suturas no absorbibles. La etiología multifactorial de sarcomas cutáneos llamados previamente sarcomas asociados a la vacunación, concluyendo que cualquier elemento que genere una reacción inflamatoria crónica se encuentra en la capacidad de producir neoplasias, pero no quiere decir que toda reacción crónica termine en tumor.

Hendrick y colaboradores (1992), Martano y colaboradores (2011), Kliczkowska y

colaboradores (2015) describieron que los Sarcomas Asociados al Sitio de Inyección (FISS) se caracterizaban por la presencia de la proliferación de células inflamatorias como linfocitos y macrófagos, junto con ciertas características histológicas de necrosis intra-lesional, evidenciando altas tasas de mitosis y la presencia de células neoplásicas multinucleadas con alto pleomorfismo celular. En histopatología y citología es imposible determinar que la etiología de sarcomas de tejidos blandos es la vacuna o la inyección; al tener en cuenta esto, se debe correlacionar los hallazgos tanto histopatológicos con los hallazgos anormales que se evidencien al examen clínico, haciendo énfasis en la localización en el sitio de presentación de la neoplasia, si presenta un historial de traumatismos o inyecciones previas; que permitirán deducir que dicha tumoración es un sarcoma. Hershey y colaboradores (2002) y Skorupski (2016), en cuanto a la intervención quirúrgica realizada por cirujanos con experiencia afirmaron que aquellos gatos operados tuvieron un mejor control tumoral local, que aquellos operados por cirujanos con poca experiencia. Esta información permite que sea necesario el apoyo quirúrgico de cirujanos capacitados y con experiencia en reconstrucción y cirugía agresiva, con la finalidad de ayudar a disminuir al máximo los riesgos de desarrollo tumorales a la primera cirugía realizada.

Martano y colaboradores (2011), Skorupski (2016) evidenciaron una disminución en cuanto a la frecuencia de presentación de sarcomas localizados en el área inter-escapular, pasando de 53,4% a 39.5% para el 2006 y se evidenció un incremento de sarcomas en miembros posteriores (de 10.2% a 17.1% para el mismo año). En general se considera un pronóstico mejor en sarcomas localizados en áreas de fácil abordaje terapéutico, que mediante la amputación se logra controlar el crecimiento e infiltración tumoral a estructuras anexas; mientras que aquellos sarcomas localizados en el área inter-escapular sean una opción difícil en el momento del

procedimiento quirúrgico, porque no asegura que los márgenes quirúrgicos estén limpios de células neoplásicas, fácilmente generaría recurrencias locales del tumor y hace que al intentarse una segunda cirugía empeore el pronóstico.

Cronin y colaboradores (1998), Kobayashi y colaboradores (2002), Nimwegen y Kirpensteijn (2012) y Ladlow (2013) concluyen que, sin importar el tratamiento empleado, la recidiva local continúa siendo un gran problema, ya que hasta el 42% de los gatos con márgenes limpios y el 32% de los gatos con márgenes comprometidos desarrollaron recurrencia local.

Cohen y colaboradores (2001) afirman que, si en el reporte histopatológico no hay células tumorales en los márgenes quirúrgicos, puede presentarse una recurrencia local de un 50%. Teniendo en cuenta la revisión literaria realizada se logra identificar que una cirugía sea considerada exitosa, va a existir el riesgo de dejar células tumorales microscópicas que facilitan el desarrollo de tumores secundarios, enfatizando en el hecho de implementar tratamientos adyuvantes (radioterapia e inmunoterapia paliativa).

Ladlow (2013) afirma que cuanto menos hueso se extraiga mejor será la funcionalidad de la extremidad, ya que en aquellos casos donde se realice una escisión parcial de más del 50% de las escápulas, si es bilateral puede traducirse en una marcha y paso anormal que suele durar entre 6 y 8 semanas.

Séguin (2014) y Skorupski (2016) afirman que los drenes quirúrgicos deben evitarse en lo posible y de llegarse a utilizar, se debe planificar cuidadosamente su localización antes de realizar la cirugía, identificando los lugares aptos para su postura, que puedan ser incluidos en el campo posible de radioterapia post-quirúrgica. Aunque en ocasiones se retira una gran cantidad de tejido y puede ocurrir que al intentar disminuir el espacio muerto se dificulte un poco, esto conlleva a la formación de seromas, utilizando el uso de drenes; evitando de esta

manera, el acumulo de fluidos en el área de resección quirúrgica de la neoplasia; haciendo énfasis en que su uso no está contraindicado.

Rousset y colaboradores (2013), Travetti y colaboradores (2013) identificaron por medio de ayudas diagnósticas en la planificación quirúrgica de este tipo de neoplasias.

Martano y colaboradores en 2011 junto con Bowlt en 2015 sostienen que el diagnóstico de FISS se hace por medio de biopsia incisional, porque ésta prueba diagnóstica permite evaluar la morfología celular descartando un proceso inflamatorio como por ejemplo un granuloma; además no se recomienda realizar la biopsia, ya que la muestra obtenida no es del todo significativa haciendo que se genere un diagnóstico erróneo.

Ladlow (2013) junto con Bowlt (2015) concluyen que la única forma de diagnosticar un FISS es mediante biopsia incisional, afirmando el pobre valor diagnóstico de la citología en este tipo de neoplasias, sostenido por Martano y colaboradores (2011); pero, la citología como ayuda diagnóstica puede ayudar al diagnóstico teniendo en cuenta el resultado de la muestra obtenida, la contaminación por sangre.

Bowlt (2015) sostiene que en muchas ocasiones los FISS son diagnosticados al alcanzar un tamaño importante y para ayudar a mejorar el pronóstico se utiliza alternativas terapéuticas como la administración de radioterapia previa a la cirugía, intentando reducir el tamaño tumoral. Esta opción terapéutica no está disponible en Colombia, pero se reporta buenos resultados controlando el desarrollo de recurrencias y disminuyendo el tamaño tumoral cuando se administra antes del tratamiento principal; se tiene en cuenta los criterios como edad, enfermedades sistémicas y conformación del tumor con compromiso de estructuras que intervienen en la decisión de extirpar quirúrgicamente o no un Sarcoma Asociado al Sitio de Inyección.

Bregazzi y colaboradores (2001), Katayama y colaboradores (2004), Hauck y colaboradores (2003), Phelps y colaboradores (2011) y Skorupski (2016) afirman que, la radioterapia y la quimioterapia no deben ser consideradas como el tratamiento definitivo frente a los FISS, su impacto cuando se utiliza de manera individual no es del todo claro, dado a su frecuente asociación con cirugía en un abordaje multimodal. La quimioterapia por sí sola puede no ser muy útil, a causa de los pobres resultados aportados en cuanto a control de la recurrencia y prolongación de la expectativa de vida del paciente; no obstante, puede utilizarse en el contexto paliativo previniendo el desarrollo de metástasis y puede llegar a prolongar la expectativa de vida y el tiempo libre de progresión tumoral.

Impellizeri y colaboradores (2016), Skorupski (2016) identificaron buenas tasas de control (70%) en gatos con sarcomas de tejidos blandos tratados con cisplatino intralesional sometidos a electroquimioterapia. Aunque es un tratamiento no disponible en Colombia.

Lawrence y colaboradores (2011), Turek y colaboradores (2014) encontraron que el mesilato de masitinib implementado en FISS inhibe la proliferación celular y es dosis-dependiente.

## 6.16 CONCLUSIONES

Anteriormente se conocía que las vacunas llegaban a generar el desarrollo de neoplasias, sin embargo, con las distintas investigaciones realizadas actualmente se logra identificar que el uso de adyuvante específicamente el aluminio, usado en múltiples, llega a asociarse con el desarrollo de inflamaciones crónicas, el desarrollo de granulomas post-vacunales, pero con el desarrollo de tumores a medida que la investigación en este tema avanzaba, se concluye que cualquier elemento extraño inoculado por vía subcutánea, es capaz de generar una reacción inflamatoria crónica y tiene la capacidad de producir este tipo de neoplasias, como por ejemplo: microchips, suturas no absorbibles, inyecciones de múltiples medicamentos como corticoides y antibióticos de acción prolongada estaban relacionados con la aparición y reporte de casos crecientes de sarcomas de tejidos blandos.

Se afirma que existen gran variedad de factores involucren los procesos de formación de sarcomas; por ejemplo, el número de inyecciones manejado, lograr tener un historial sobre traumatismos repetitivos, importante la composición de aquel elemento que se está inyectando, los factores genéticos individuales y el grado de respuesta tisular de los pacientes después de la inyección son se entiende que al presentarse una reacción inflamatoria en torno a determinado elemento inyectado, se liberan interleucinas y demás moléculas que conduce a la activación o mutación de oncogenes, favoreciendo la proliferación incontrolada de fibroblastos determinando la formación de neoplasias. Se determinó que el comportamiento biológico de aquellos sarcomas no se encuentra relacionados con la vacunación.

Los sarcomas asociados con la vacunación se caracterizan por afectar a animales jóvenes, pero se tiene en cuenta que al prolongarse su periodo de latencia llega a afectar a animales mayores, estos se localizan en áreas empleadas frecuentemente para vacunar,

presentando en ocasiones borde bien definidos y tamaño variable, puede o no haber ulceración y dolor lo cual va a depender del grado de infiltración de estructuras anexas; y aunque pueden presentar una rápida evolución, también se podrían demorar incluso hasta 10 años después de la administración de determinado elemento.

Teniendo en cuenta el amplio intervalo que se presenta en estos animales, como es la edad, la etiología multifactorial, son un desafío complejo para los médicos veterinarios y sus prácticas diarias, teniendo en cuenta ítems y parámetros como la edad, historial médico, uso previo de vacunas.

Alguno de las técnicas utilizadas en Colombia como NMRI (Imagen de Resonancia Magnética Nuclear) y CAT (Tomografía Axial Computarizada) tienen fines diagnósticos y orientan al cirujano en la planeación quirúrgica; esto garantiza la identificación del tumor en su totalidad garantizando el éxito de la cirugía, siendo conscientes que estas técnicas tienen un valor elevado lo que dificulta la cancelación de dicho examen.

El uso de la quimioterapia debe usarse con otro tratamiento alterno, ya que la quimioterapia tiene como objetivo ayudar a prolongar los intervalos de recurrencia tumoral local, así como la expectativa de vida y algo importante es reducir la posibilidad de metástasis; adicionalmente, los quimioterapéuticos como la doxorubicina y ciclofosfamida han arrojado buenos resultados; se tiene en cuenta que en Colombia es el segundo tratamiento más empleado frente a los FISS.

Los sarcomas asociados al sitio de inyección se consideran una problemática importante que debe ser considerada por los médicos veterinarios en Colombia, ya que aunque se tiene conocimiento de las directrices se tenga una baja incidencia de presentación que requieren de un abordaje terapéutico multimodal para prolongar la expectativa de vida, sin

embargo, no deben considerarse dichos tratamientos como curativos; en general, este tipo de neoplasias se llegan a evitar al no inyectar sustancias o elementos irritantes a nivel subcutáneo con frecuencia, que en el peor de los casos pueden desencadenar una reacción inflamatoria crónica que culminara en el desarrollo de neoplasias; haciendo especial énfasis que no todos estos elementos son la única causa de presentación.

## 6.17 BIBLIOGRAFÍA

- Aragón González, D. (2017). *Sarcomas cutáneos en gatos domésticos asociadas al sitio de inyección* (Bachelor's thesis).
- Arbaiza Hinojosa, L. J. (2017). Sarcoma felino asociado a inyección. Feline injection site sarcoma: immunohistochemical characteristics
- Cantatore, M., Ferrari, R., Boracchi, P., Gobbetti, M., Travetti, O., Giuliano, R. (2014). Factors influencing wound healing complications after wide excision of injection site sarcomas of the trunk. *Veterinary surgery*, vol. 43, no. 7, pp. 783-790.
- Carneiro, C. S., de Queiroz, G. F., Pinto, A. C., Dagli, M. L., & Matera, J. M. (2019). Feline injection site sarcoma: immunohistochemical characteristics. *Journal of feline medicine and surgery*, 21(4), 314-321.
- Carwardine, D., Friend, E., Toscano, E., Bowlt, K. (2014). Owner preferences for treatment of feline injection site sarcomas. *Journal of Small Animal Practice*, vol. 55, no. 2, pp. 84-88
- Cecco, B. S., Henker, L. C., De Lorenzo, C., Schwertz, C. I., Bianchi, R. M., da Costa, F. V. A., Sonne, L. (2019).
- Cecco, B. S., Henker, L. C., De Lorenzo, C., Schwertz, C. I., Bianchi, R. M., da Costa, F., Driemeier, D., Pavarini, S. P., & Sonne, L. (2019). Epidemiological and Pathological Characterization of Feline Injection Site Sarcomas in Southern Brazil. *Journal of comparative pathology*, 172, 31–36.. *Journal of Comparative Pathology*, 172, 31–36.
- Cora, R., Gal, A. F., Taulescu, M., Tăbăran, F., Vidrighinescu, R., &

Cătoi, C. (2017). Description of a Feline Injection-Site Fibrosarcoma with Metastasis in the Cerebellum. *Acta Veterinaria*, 67(4), 578–586.

- Day, M. J., Horzinek, M. C., Schultz, R. D., & Squires, R. A. (2016). 707 B - WSAVA Vaccination Guidelines Full Version. *Journal of Small Animal Practice*

- Day, M. J., Crawford, C., Marcondes, M., & Squires, R. A. (2020). *Recommendations on vaccination for Latin American small animal practitioners: a report of the WSAVA Vaccination Guidelines Group. Journal of Small Animal Practice*, 61(6).

- Day, M. J. (2017). Small animal vaccination: a practical guide for vets in the UK. *In Practice*, 39(3), 110–118

- Graf, R., Guscetti, F., Welle, M., Meier, D., & Pospischil, A. (2018). Feline Injection Site Sarcomas: Data from Switzerland 2009–2014. *Journal of Comparative Pathology*, 163, 1–5.

- Hartmann, K., Day, M. J., Thiry, E., Lloret, A., Frymus, T., Addie, D., Möstl, K. (2015). Feline injection-site sarcoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(7), 606–613.

- Hinojosa, L. J. A. (2017). *Sarcoma felino asociado a inyección.*

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS FACULTAD DE  
MEDICINA VETERINARIA

- Impellizeri, J., Aurisicchio, L., Forde, P., Soden, D.M. (2016). Electroporation in veterinary oncology. *Veterinary Journal*, vol. 217, pp. 18-25

- Jas, D., Soyer, C., De Fornel- Thibaud, Oberli, F., Vernes, D., Guigal, P.M., y Poulet, H. (2015). Adjuvant immunotherapy of feline injection-site sarcomas

with the recombinant canarypox virus expressing feline interleukine-2 evaluated in a controlled monocentric clinical trial when used in association with surgery and brachytherapy. *Trials in Vaccinology*, vol. 4, pp. 1-8.

- Kang, S., Southard, T., & Hume, K. R. (2017). DNA damage is a feature of feline injection-site sarcoma. *Veterinary and comparative oncology*, 15(2), 518-524.
- Kliczkowska, K., Jankowska, U., Jagielski, D., Czopowicz, M., & Sapierzynski, R. (2015). *Epidemiological and morphological analysis of feline injection site sarcomas. Polish journal of veterinary sciences*, 18(2).
- Martano, M., Morello, E., Avnet, S., Costa, F., Sammartano, F., Kusuzaki, K., & Baldini, N. (2019). *Photodynamic Surgery for Feline Injection-Site Sarcoma. BioMed Research International*, 2019, 1–9.
- Müller, N., & Kessler, M. (2018). Curative-intent radical en bloc resection using a minimum of a 3 cm margin in feline injection-site sarcomas: a retrospective analysis of 131 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(6), 509–519.
- Petznek, H., Kleiter, M., Tichy, A., Fuchs-Baumgartinger, A., & Hohenadl, C. (2014). Murine xenograft model demonstrates significant radio-sensitizing effect of liposomal doxorubicin in a combination therapy for Feline Injection Site Sarcoma. *Research in Veterinary Science*, 97(2), 386–390
- Porcellato, I., Menchetti, L., Brachelente, C., Sforna, M., Reginato, A., Lepri, E., & Mechelli, L. (2017). Feline Injection-Site Sarcoma. *Veterinary Pathology*, 54(2), 204–211.
- Rousset, N., Holmes, M.A., Caine, A., Dobson, J., Herrtage, M.E. (2013). Clinical and low- field MRI characteristics of injection site sarcoma in 19 cats. *Veterinary Radiology & ultrasounds*; vol. 54, no. 6, pp. 623-629.
- Saba, C. (2017). Vaccine-associated feline sarcoma: current perspectives. *Veterinary Medicine: Research and Reports, Volume 8*, 13–20.

- Santelices Iglesias, O. A., Wright, C., Duchene, A. G., Risso, M. A., Risso, P., Zanuzzi, C. N.,... Barbeito, C. G. (2018). Association between Degree of Anaplasia and Degree of Inflammation with the Expression of COX-2 in Feline Injection Site Sarcomas. *Journal of Comparative Pathology*, 165, 45–51.
- Santelices Iglesias, O. A., Wright, C., Duchene, A. G., Risso, M. A., Risso, P., Zanuzzi, C. N.,... Barbeito, C. G. (2019). *Estudios histopatológicos y seguimiento clínico de sarcomas felinos asociados a sitios de inoculación*
- Santelices Iglesias, O. A. (2019). *Caracterización de sarcomas felinos en sitios de inoculación vacunal en la República Argentina (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de La Plata)*

- Skorupski, K. A. (2016). *Feline Soft Tissue Sarcomas. In August's Consultations in Feline Internal Medicine (pp. 554-560). Elsevier Inc.*
- Stone, A. (2020). An ounce of prevention: individualized vaccination guidelines to help keep our feline patients healthy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22(9), 811–811.
- Tizard, I. R. (2020). Feline vaccines. *Vaccines for Veterinarians*, 167–178.
- Turek, M., Gogal, R., Saba, C., Vandenplas, M.L., Hill, J., Feldhaeusser, B., Y Lawrence, J. (2014). Masitinib mesylate does not enhance sensitivity to radiation in three feline injection-site sarcoma cell lines under normal growth conditions. *Research in Veterinary Science*, vol. 96, no. 2, pp. 304-307.