

Sarcomas felinos asociados al punto de inyección

Victor Domingo Roa | GEVONC-AVEPA

Editorial

Fue en 1991 cuando en EE.UU. se observó un incremento de casos de fibrosarcoma felino que parecían estar relacionados con la administración de la vacuna antirrábica. En esa época las vacunas inactivadas habían sustituido a las vacunas vivas atenuadas, las primeras incluían en su composición adyuvantes que favorecían la respuesta inmune pero que provocaban la aparición de granulomas inflamatorios que podían progresar a sarcomas.

Poco después, en 1993, se reconoció la relación del sarcoma asociado al punto de inyección no sólo con la vacuna de la rabia sino también con otras vacunas (FeLV e incluso inyecciones no vacunales. Hoy sabemos que el riesgo aumenta con el número de vacunas administradas en la misma localización anatómica.

Pese a tratarse de una neoplasia relativamente infrecuente, 1/10000 gatos aproximadamente según algunos autores, su abordaje terapéutico siempre supone un reto quirúrgico y médico, pues en numerosas ocasiones la curación no es posible y un tratamiento inadecuado puede disminuir la supervivencia de los animales afectados. El objetivo de esta guía es pautar un protocolo diagnóstico y terapéutico, basado en la evidencia científica, que permita al veterinario clínico conseguir las mayores tasas de control de la enfermedad.



Memoria de actividades del **GEVONC-AVEPA**

Dr. Víctor Domingo Roa

GEVONC AVEPA

FUNDACIÓN Y ORGANIZACIÓN

El Grupo de Especialistas Veterinarios Oncólogos de la Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales (GEVONC-AVEPA) se constituyó como grupo de trabajo de AVEPA el 31 de mayo de 2011 y como grupo de especialidad en abril de 2012. Actualmente, está estructurado en una Junta Directiva (presidente y secretario) y un Comité Científico; el número total de socios de AVEPA adscritos al grupo es de 71.

ACTIVIDADES CIENTÍFICAS

El GEVONC ha participado en las dos últimas ediciones del Congreso de Especialidades de AVEPA, en marzo de 2012 (Córdoba), con un programa centrado en nuevas terapias médicas, y en abril de 2013 (Granada), con una actualización de los tumores hematopoyéticos. En ambos casos, las sesiones, impartidas por ponentes nacionales e internacionales, han tenido una gran aceptación entre los asistentes al congreso y han sido muy bien valoradas.

Además de las ponencias de nivel medio-alto impartidas en los congresos de especialidad, el GEVONC-AVEPA organiza, en colaboración con las vocalías, unas Jornadas de Oncología Básica con el fin de compartir con los veterinarios no especialistas en oncología toda la información posible para mejorar la atención de los pacientes; las primeras jornadas se desarrollarán en las vocalías de Madrid, Barcelona y Canarias entre mayo y diciembre de 2013.

En junio de 2013, en el Congreso ESVONC (Lisboa), el Comité Científico del grupo ha presentado dos posters sobre tratamiento de tumores (diferentes a mastocitomas) con toceranib fosfato, tanto en perros como en gatos; dichos estudios se han desarrollado según un modelo de trabajo multicéntrico, lo que

ha permitido obtener un número muy importante de pacientes. El grupo pretende continuar desarrollando estudios clínicos de este tipo en el futuro.

GUÍAS DE ACTUACIÓN CLÍNICA

Uno de los grandes proyectos del GEVONC reside en elaborar unas guías de actuación clínica frente a los tumores más frecuentes, consensuadas y basadas en la evidencia médica. Estas recomendaciones del GEVONC permitirán que los veterinarios apliquemos un protocolo común e intentarán resolver las dudas más frecuentes que surgen en la actuación oncológica. Además, permitirán que podamos intercambiar información sobre nuestros pacientes, lo que incrementará nuestra experiencia clínica y facilitará nuestro trabajo.

En enero 2012, el comité científico del GEVONC-AVEPA completa la I Guía GEVONC-AVEPA: *Guía de actuación en tumores mamarios caninos*, dirigida por la Dra. Noemí del Castillo. Esta documentación se aporta al foro del GEVONC y se difunde en el Congreso de Especialidades de la AVEPA de marzo de 2012 (a petición de Grupo de Reproducción y Pediatría) a través de una ponencia impartida por la Dra. Noemí del Castillo; además, en septiembre de 2012 y diciembre de 2012, se realizan dos jornadas sobre este mismo tema, en Barcelona y Valencia, a cargo de la Dra. Noemí del Castillo y de Juan Borrego, respectivamente. Actualmente, la I Guía GEVONC está pendiente de su publicación en la revista de AVEPA.

En enero de 2013 se completa la II Guía GEVONC-AVEPA: *Guía de actuación en sarcomas asociados a puntos de inyección felinos*, dirigida por el Dr. Víctor Domingo. Se presentó oficialmente a todos los miembros de AVEPA en el Congreso de Especialidades de AVEPA de Granada de 2013.

Sarcomas felinos asociados al punto de inyección

Dr. Victor Domingo | GEVONC-AVEPA

En la versión interactiva hallará el capítulo, figuras, tablas y vídeos. Los datos complementarios almacenados en la versión interactiva aparecerán representados en el texto con el siguiente icono . Acceda a www.merial.es/journalreport o a la versión móvil alojada en Apple Store y Google Play.

I. INTRODUCCIÓN

La primera descripción de este tipo de tumores por Hendrick y Goldschmidt data del año 1991, cuando se estableció una relación entre las nuevas recomendaciones de vacunación en los EE. UU. y un incremento en la incidencia de aparición de sarcomas en las zonas donde se aplicaban las vacunas, lo que derivó en el término de «sarcomas asociados a la vacunación» o «sarcomas posvacunales felinos», que documentó por primera vez la etiología iatrogénica de este tipo de neoplasia. Sin embargo, nuevos datos sobre su patogénesis relacionan la existencia de una predisposición genética en algunos gatos, por la cual un proceso inflamatorio crónico puede derivar en una transformación maligna^{1,2}. Esto, junto con la publicación de casos en los que se han descrito sarcomas tras la aplicación de otro tipo de sustancias, como sutura quirúrgica no reabsorbible³, microchip⁴, antiinflamatorios no esteroideos (AINE)⁵, corticoides de acción retardada⁶, incluso cisplatino⁷, ha hecho que en la actualidad el término indicado para referirnos a este tipo de tumores sea «sarcomas felinos asociados al punto de inyección» (SAPI), ya que su desarrollo puede estar asociado a cualquier tipo de sustancia inyectable (figuras 1 y 2).

II. COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO Y FACTORES PRONÓSTICOS

Los SAPI son neoplasias pobremente encapsuladas; con independencia de su apariencia, durante el examen físico son altamente infiltrativas a través de los planos fasciales. Esto hace que su escisión quirúrgica sea extremadamente difícil o imposible sin una cirugía agresiva, basada en técnicas de imagen avanzada como la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética nuclear (RMN), que permitan visualizar por completo la extensión del tumor. El diagnóstico tardío minimiza las posibilidades de un tratamiento con éxito, ya que con tumores más extensos e infiltrados la resección completa puede ser imposible aunque se cuente con los medios de tratamiento apropiados. Por otro lado, la tasa de metástasis descrita, por lo general de localización pulmonar, es relativamente baja, del 15-24%, lo cual indica que potencialmente la escisión quirúrgica completa podría llevar a tasas de curación de un 70-80%. Aunque hay diferentes tipos histológicos, todos los SAPI se consideran que tienen el mismo comportamiento biológico y, por tanto, deben seguirse las mismas pautas diagnósticas y terapéuticas.

figura 1



Sarcoma asociado el punto de inyección en un gato no vacunado.

figura 2



Apariencia típica de un SAPI en una región lumbar.

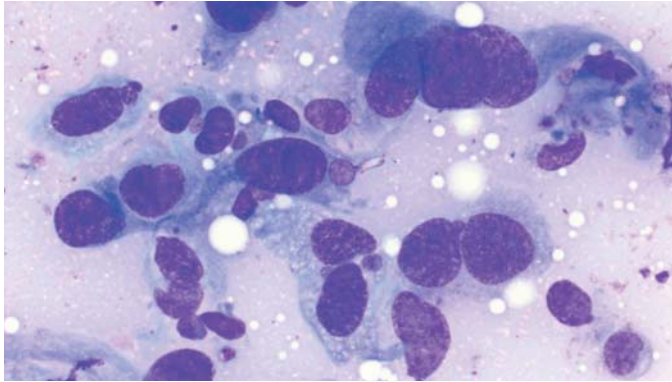
Los factores pronósticos más importantes descritos hasta el momento son: la realización de una cirugía conservadora (o biopsia escisional) como primera opción terapéutica o la existencia de cirugías múltiples. Ambas situaciones están asociadas con un pronóstico pobre, debido al corto período de control de la enfermedad. Por otra parte, el abordaje multimodal (cirugía agresiva, radiación y quimioterapia) se asocia a unos mayores tiempos libres de enfermedad y de supervivencia. El grado histológico también se considera pronóstico ya que los SAPI de alto grado tienen una tasa más alta de metástasis y, por tanto, tiempos de supervivencia más cortos⁸.



III. INDICACIONES DIAGNÓSTICAS

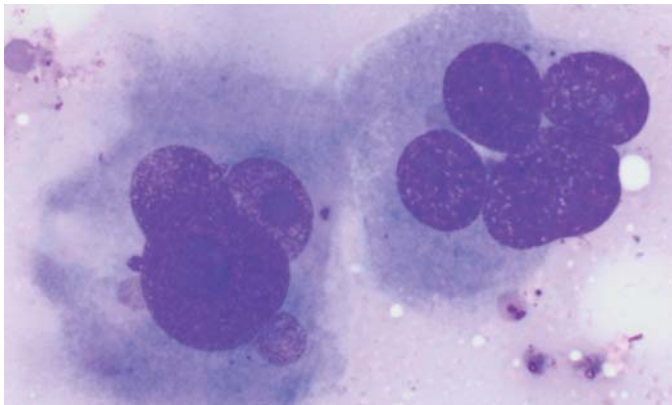
1. El aspirado con aguja fina (AAF) es diagnóstico solo en un 50% de los casos. Sin embargo, es importante remarcar que los riesgos y los costes de la técnica son mínimos, por lo que **debe constituir una prueba diagnóstica previa en todos los casos sospechosos** (figuras 3, 4 y 5).

figura 3



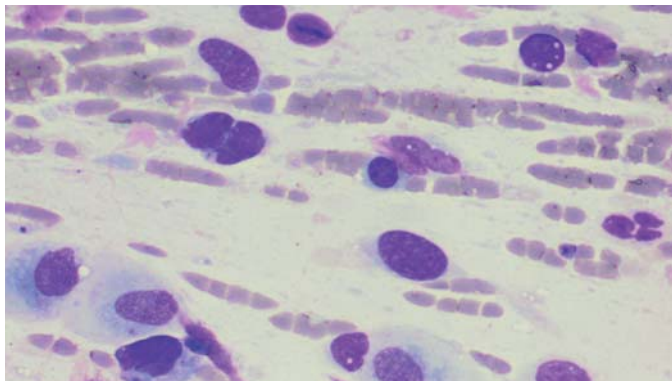
Células mesenquimales con abundantes criterios de malignidad. May Grünwald Giemsa 60x.

figura 4



Detalle de células malignas multinucleadas. May Grünwald Giemsa 60x.

figura 5



Alineación celular debido al contenido quístico de un SAPI. May Grünwald Giemsa 60x.

- Estos tumores tienden a tener áreas quísticas llenas de fluido. Cuando se realice el AAF se deben intentar evitar estas áreas; si es necesario, se puede utilizar la ecografía para tomar muestras de las zonas más representativas del

tumor (áreas solidas). El principal diagnóstico diferencial, desde el punto de vista citológico, es la paniculitis crónica.

2. **Regla del 1-2-3** (según los criterios de la Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force [VAFSTF])⁹. Se debe tomar biopsia de toda lesión que:

- **Aumente de tamaño 1 mes después de la inyección.**
- **Crezca más de 2 centímetros.**
- **Persista más de 3 meses después de la inyección.**

3. **El tipo de biopsia recomendado es la incisional**, escogiendo una zona del tumor que sea fácilmente extirpable durante la posterior cirugía. **Las biopsias escisionales suponen una resección incompleta que da lugar a recidivas.** Las *tru-cut* pueden diseminar células tumorales por los tejidos adyacentes, lo cual disminuye significativamente la supervivencia. Además, si el tamaño de la muestra no es suficientemente significativo, el resultado de la biopsia puede confundirse con una lesión granulomatosa^{10,11}.

4. Tras alcanzar el diagnóstico, es fundamental una correcta estadificación de la enfermedad. **Los estudios complementarios deberían incluir:**

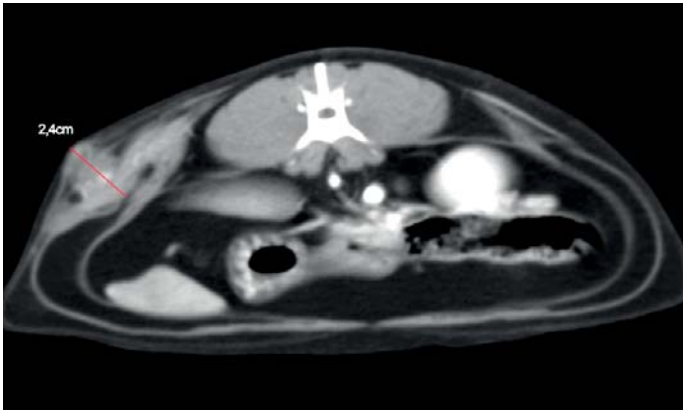
- Hemograma, bioquímica y urianálisis.
- Serología para el virus de la leucemia felina (FeLV) y el virus de la inmunodeficiencia felina (FIV).
- **Estudio radiológico pulmonar** (tres proyecciones) o TAC torácica para detección de metástasis.
- **Estudio de imagen avanzado con TAC o RM** (figuras 6, 7 y 8). El estudio de contraste con TAC es vital para determinar la extensión del tumor y puede revelar a veces que la masa tumoral es el doble de la apreciada durante el examen físico¹².
- Ecografía abdominal si el tumor se localiza en una extremidad posterior.
- Punción-aspiración con aguja fina de ganglio linfático regional si se aprecia linfadenopatía.

figura 6



Resonancia magnética de un SAPI quístico de gran tamaño en región costal.

figura 7



TAC prequirúrgica para valorar la extensión de un SAPI en pared abdominal.

figura 8



TAC prequirúrgica para valorar la extensión de un SAPI en región escapular.

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

(véase algoritmo de toma de decisiones y anexo)

En la actualidad no se ha descrito una modalidad terapéutica plenamente satisfactoria, por lo que un abordaje multimodal es la mejor opción¹⁴.

4.1. Cirugía

Siempre que sea posible, la principal opción terapéutica es una adecuada resección quirúrgica del tumor (figuras 9, 10 y 11). En este sentido, la disponibilidad de figuras de TAC o RM es de gran utilidad para una correcta planificación de la cirugía¹⁴. La agresividad local de este tipo de neoplasias requiere generalmente de un abordaje muy agresivo. **Se recomiendan márgenes de entre 3 y 5 cm y al menos un plano anatómico en profundidad**; incluso, si el tumor se encuentra en una extremidad, es preferible la amputación del miembro antes que realizar una cirugía agresiva^{15,16}. Sin embargo, la realización de cirugías muy agresivas, pese a disminuir la tasa de recidiva, **no disminuye la tasa de metástasis**, que para este tipo de tumor es de baja a moderada¹⁶. **Las tasas de recidiva** documentadas tras resecciones incompletas oscilan **entre un 30 y un 70%** dependiendo de los autores, incluso se ha comunicado que puede existir una recidiva entre un **19 y un 42% de los casos cuyos informes histopatológicos mostraban márgenes**

quirúrgicos libres de tumor (Kuntz y cols., 1997; Kobayashi y cols., 2002)¹⁶, por lo cual, cuando los márgenes obtenidos, aun completos, son solo de unos pocos milímetros, se debe considerar la necesidad de terapia adyuvante posquirúrgica.

El abordaje quirúrgico de un gato con sarcoma asociado al punto de inyección **debería siempre llevarse a cabo por un cirujano experimentado en técnicas de cirugía oncológica y reconstructiva**, pues la tasa de recidivas es significativamente menor que cuando la intervención es realizada por un cirujano generalista¹³.

figura 9



Preparación de campo quirúrgico.

figura 10



Apariencia de la herida tras resección de SAPI con márgenes quirúrgicos.

figura 11



Reconstrucción de la herida de la imagen anterior.



4.2. Radioterapia

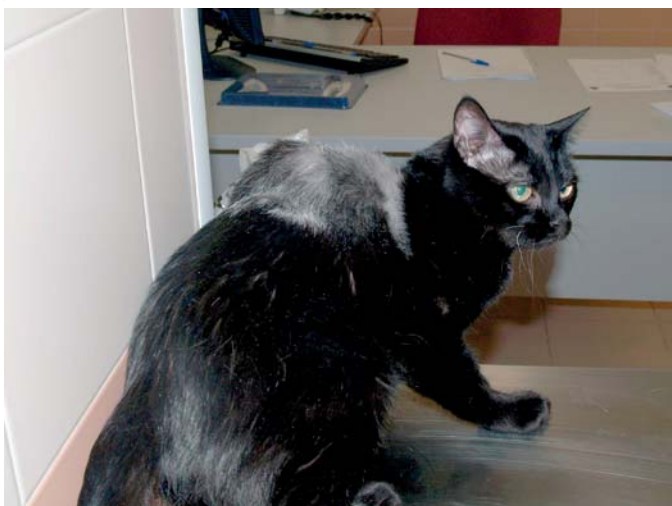
La radioterapia con protocolos de intención curativa (radiación hiperfraccionada) **es una modalidad muy eficaz para el control local de este tipo de tumores y aumenta el tiempo libre de enfermedad cuando se realiza de forma adyuvante a la cirugía**¹⁷, aunque también está descrito su uso antes de llevar a cabo la cirugía (figuras 12 y 13). Los protocolos de radiación paliativos (radiación hipofraccionada) pueden ser útiles en algunos casos inabordables quirúrgicamente, donde la radiación sola o combinada con la quimioterapia consiguen disminuir el volumen tumoral y retrasar la progresión de la enfermedad, aunque en este caso los tiempos de control de la enfermedad y la supervivencia son menores¹⁸.

figura 12



Braquiterapia postquirúrgica sobre la cicatriz.

figura 13



Cambio de coloración del pelo tras tratamiento con radioterapia.

4.3. Quimioterapia (véase anexo)

Los beneficios clínicos de la quimioterapia en sarcomas felinos asociados al punto de inyección no están definidos con claridad. La doxorubicina, sola o en combinación con la ciclofosfamida¹⁹ y el carboplatino son los fármacos que

se han evaluado con mayor frecuencia. De esta forma, se han descrito remisiones parciales aunque poco duraderas en SAPI no operables tras la administración de doxorubicina. Sin embargo, **su administración adyuvante a la cirugía parece aumentar el periodo libre de enfermedad**²⁰. También se ha demostrado que la ifosfamida como agente único (con diuresis con mesna como uroprotector) tiene una tasa de respuesta del 40%, aunque poco duradera, en gatos con SAPI no abordables quirúrgicamente²¹. Recientemente se ha llevado a cabo un estudio que ha demostrado que la lomustina podría ser una droga útil en el tratamiento de algunos gatos con SAPI, pero aún se ha de determinar un protocolo adecuado de administración²². **En SAPI de alto grado histológico (grado 3), al tener un riesgo más alto de desarrollar metástasis, siempre debería considerarse la terapia adyuvante**²³.

4.4. Terapia metronómica y terapia dirigida

Los datos obtenidos de los ensayos clínicos llevados a cabo en sarcomas caninos tratados con terapia metronómica arrojan resultados muy alentadores. En este tipo de terapia, **los fármacos usados han sido ciclofosfamida (10 mg/m²/24 horas) o clorambucilo (4 mg/m²/24 horas) combinados con un AINE**^{24,25}. Sin embargo, en la actualidad no existe ningún trabajo publicado sobre este tipo de tratamiento en sarcomas felinos asociados al punto de inyección.

Los SAPI sobreexpresan el PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas), lo cual podría utilizarse como diana terapéutica²⁶. En este sentido, **los inhibidores de la tirosina-cinasa (ITK) masitinib y toceranib podrían jugar un papel determinante en el control de estos sarcomas**. De hecho, el masitinib ha demostrado tener actividad antiproliferativa y proapoptótica en cultivos celulares de SAPI²⁷. Pese no existir registro, se ha comprobado que la dosis de 50 mg/d de masitinib en el gato y la de 2,8 mg/kg en días alternos de toceranib parecen seguras^{28,29}. **En la actualidad no se ha publicado ningún ensayo clínico con ITK en gatos con SAPI**.

4.5. Inmunoterapia

La inmunoterapia oncológica es aquella modalidad terapéutica que busca la capacidad y la especificidad del sistema inmunitario para eliminar células neoplásicas.

Los interferones (IFN) son un tipo de citocinas con capacidad inmunomoduladora, antivírica y antiproliferativa. El IFN ω , disponible comercialmente para uso animal (Virbagen Omega[®], Virbac), comparte aproximadamente un 60% de homología con el IFN α humano, el cual ha demostrado actividad antineoplásica en estudios in vitro e in vivo. En los últimos años se ha publicado **un trabajo sobre el uso adyuvante a la cirugía del IFN ω en gatos con SAPI, en el que se concluye que la mayoría de los animales toleró bien el tratamiento**³⁰. El cultivo in vitro de células de SAPI con IFN ω redundó en un aumento de las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (MCHI), lo que, en teoría, aumentaría su susceptibilidad al ataque por parte del

sistema inmunitario del hospedador³⁰. **Aún son necesarios más ensayos clínicos que demuestren su eficacia.**

En medicina humana, la **terapia génica inmunoestimuladora, especialmente mediante la transferencia de interleucinas (IL), es un campo de investigación prometedor en el tratamiento de tumores sólidos.** En el caso del SAPI, la primera referencia bibliográfica sobre inmunoterapia data del año 1996; en este trabajo, de Quintin-Colonna y cols., se obtuvieron resultados prometedores tras la infiltración de células xenogénicas secretoras de IL-2 humana a gatos con SAPI. En otro ensayo clínico posterior (Jourdiere y cols., 2003), **tras el tratamiento quirúrgico y administración posterior de radioterapia, se inyectaron sobre la cicatriz vectores virales que expresaban IL-2 humana (HulL-2, vector NYVAC) o IL-2 felina (FelL-2, vector ALVAC), en dos grupos con 18 gatos cada uno. Las tasas de recidiva fueron del 39% (HulL-2) y del 28% (FelL-2) comparado con el 61% en el grupo control.**

En los próximos meses estará comercialmente disponible en España y otros países de Europa **el primer vector viral de IL-2 felina (Oncep IL-2®, Merial) como parte del tratamiento adyuvante de los SAPI.**

V. PREVENCIÓN

Según las recomendaciones de la VAFSTF, aparte de la vacunación antirrábica, **que puede estar sujeta a regulación**

gubernamental, se recomienda hacer una vacunación individualizada, valorando de forma realista el riesgo de exposición real de cada animal e informando adecuadamente al propietario.

Se ha sugerido que la duración de la inmunidad posvacunal contra el FeLV y la panleucopenia (FVRCP) ± C es superior a la recomendada por los fabricantes de vacunas. Por este motivo, algunos autores sugieren que un período de revacunación trianual podría ser suficiente para mantener la inmunidad³¹.

Para la aplicación de las vacunas, la VAFSTF recomienda el siguiente protocolo con el objetivo de monitorizar el agente causante del sarcoma en caso de que aparezca:

- **Vacuna leucemia:** extremidad posterior izquierda (Leucemia: Left).
- **Vacuna rabia:** extremidad posterior derecha (Rabia: Right).
- **Vacunas polivalentes:** extremidad anterior derecha (RCP ± C: Right).

Cualquier tratamiento administrado por vía intramuscular o subcutánea, y siempre que el temperamento del animal permita, debería aplicarse distalmente en las extremidades o en los flancos laterales del animal (alejándose de la columna vertebral).

ANEXO

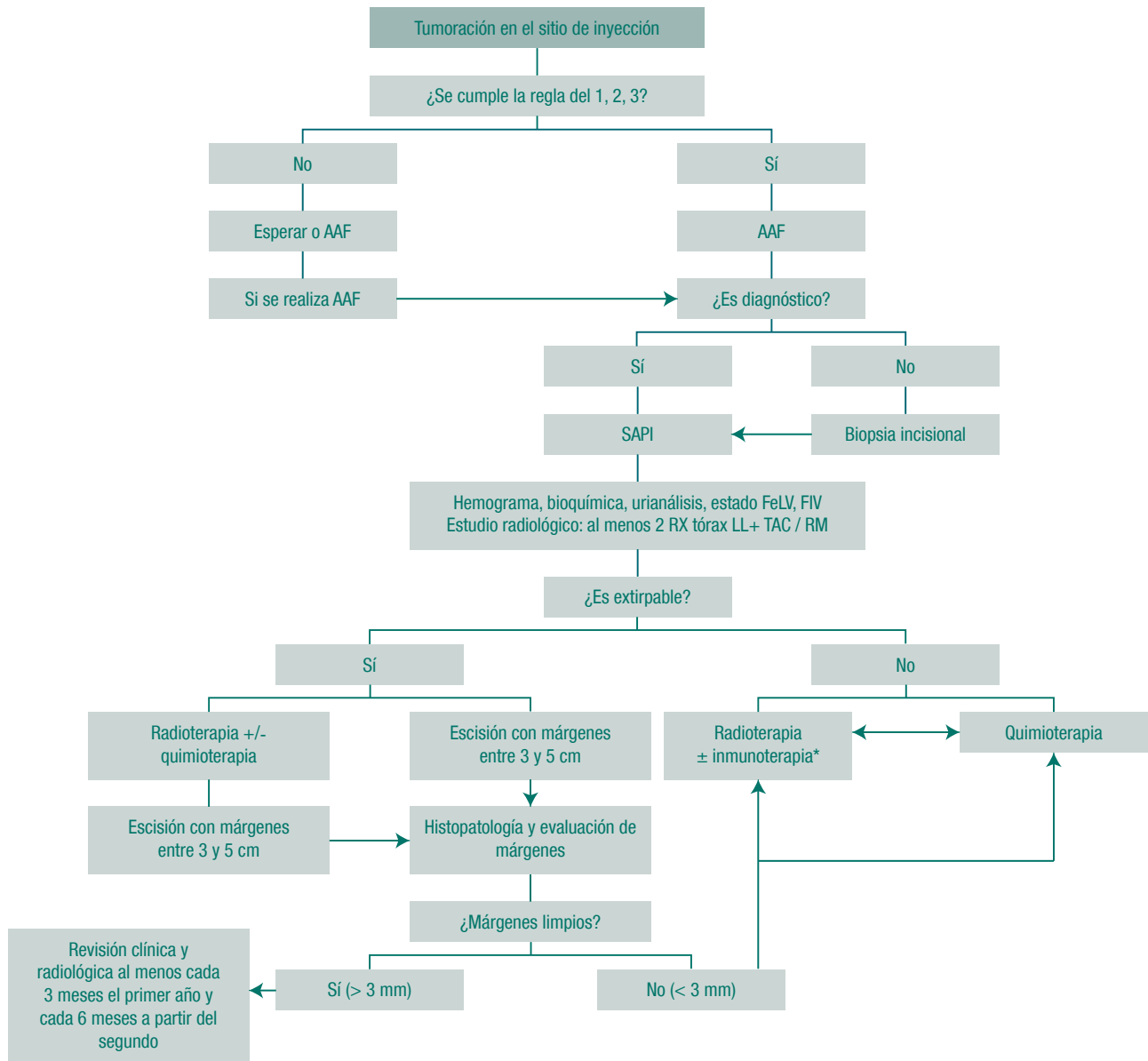
| Protocolos quimioterápicos recomendados para SAPI. | | |
|--|---|--|
| Protocolo | Doxorubicina 25 mg/m ² i.v. lenta | |
| Día 1 | ● | |
| Día 1 = Día 21 (4 ciclos) | | |
| Protocolo | Doxorubicina 25 mg/m ² i.v. lenta | Ciclofosfamida 50 mg/m ² oral |
| Día 1 | ● | |
| Día 2 | | |
| Día 3 | | ● |
| Día 4 | | ● |
| Día 5 | | ● |
| Día 6 | | ● |
| Día 1 = Día 21 (4 ciclos) | | |
| Protocolo | Carboplatino 200 mg/m ² i.v. lenta | |
| Día 1 | ● | |
| Día 1 = Día 28 (4 ciclos) | | |

| Impacto del tratamiento sobre el tiempo libre de enfermedad de gatos con SAPI. | |
|--|-------------------------------------|
| Modalidad terapéutica | Tiempo de recurrencia |
| Cirugía sin márgenes | 79 días |
| Cirugía con márgenes de 3 cm | 325 días |
| Cirugía con márgenes de 5 cm | 90% libres de enfermedad a 365 días |
| Radioterapia + cirugía márgenes «limpios» | 700 días |
| Radioterapia + cirugía márgenes «sucios» | 398 días |
| Cirugía + radioterapia | 405 días |
| Cirugía + radioterapia + quimioterapia | 661 días |
| Cirugía + quimioterapia | 393 días |

(Liptak y Forrest, 2007)



algoritmo Toma de decisiones en sarcomas felinos asociados al punto de inyección (modificado de Martano y cols., 2011)



* La vacuna de IL-2 ha demostrado su utilidad de forma adyuvante a la cirugía y la radioterapia. Por el momento no disponemos de información de su eficacia bajo otras circunstancias, aunque podría ser una opción prometedora.

BIBLIOGRAFÍA (extendida en interactivo +)

- 1.- KASS PH, SPANGLER WL, HENDRICK MJ, MCGILL LD, ESPLIN DG, LESTER S, SLATER M, MEYER EK, BOUCHER F, PETERS EM, GOBAR GG, HTOO T, DECILE K. Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. J Am Vet Med Assoc. 2003;223(9):1283-92. [referencia en PubMed]
- 2.- NIETO A, SÁNCHEZ MA, MARTÍNEZ E, ROLLÁN E. Immunohistochemical expression of p53, fibroblast growth factor-b, and transforming growth factor-alpha in feline vaccine-associated sarcomas. Vet Pathol. 2003;40(6):651-8. [referencia en PubMed] [texto completo en abierto]
- 3.- BURACCO P, MARTANO M, MORELLO E, RATTO A. Vaccine-associated-like fibrosarcoma at the site of a deep nonabsorbable suture in a cat. Vet J. 2002;163(1):105-7. [referencia en PubMed] [texto completo]
- 4.- DALY MK, SABA CF, CROCHIK SS, HOWERTH EW, KOSAREK CE, CORNELL KK, ROBERTS RE, NOR-

- 5.- THRUP NC. Fibrosarcoma adjacent to the site of microchip implantation in a cat. J Feline Med Surg. 2008;10(2):202-5. [referencia en PubMed] [texto completo]
- 6.- MUNDAY JS, BANYAY K, ABERDEIN D, FRENCH AF. Development of an injection site sarcoma shortly after meloxicam injection in an unvaccinated cat. J Feline Med Surg. 2011;13(12):988-91. [referencia en PubMed] [texto completo]
- 7.- SRIVASTAV A, KASS PH, MCGILL LD, FARVER TB, KENT MS. Comparative vaccine-specific and other injectable-specific risks of injection-site sarcomas in cats. J Am Vet Med Assoc. 2012;241(5):595-602. [referencia en PubMed] [texto completo]
- 8.- MARTANO M, MORELLO E, LUSSICH S, BURACCO P. A case of feline injection-site sarcoma at the site of cisplatin injections. J Feline Med Surg. 2012;14(10):751-4. [referencia en PubMed] [texto completo]
- 9.- LIPTAK JM, FORREST LJ. "Soft Tissue Sarcomas". En: Withrow SJ, Vail DM (eds.). Small Animal Clinical Oncology (4ª ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:425-454.
- 10.- HENDRICK MJ, SHOFRER FS, GOLDSCHMIDT MH, HAVILAND JC, SCHELLING SH, ENGLER SJ, GLIATTO JM. Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at nonvaccination sites in cats: 239 cases (1991-1992). J Am Vet Med Assoc. 1994;205(10):1425-9. [referencia en PubMed]

- 10.- DODDY FD, GLICKMAN LT, GLICKMAN NW, JANOVITZ EB. Feline fibrosarcomas at vaccination sites and non-vaccination sites. *J Comp Pathol.* 1996;114(2):165-74. [referencia en PubMed]
- 11.- HENDRICK MJ. Feline vaccine-associated sarcomas: current studies on pathogenesis. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;213(10):1425-6. [referencia en PubMed]
- 12.- HAUCK M. Feline injection site sarcomas. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2003;33(3):553-7. [referencia en PubMed]
- 13.- HERSHEY AE, SØRENMO KU, HENDRICK MJ, SHOFR FS, VAIL DM. Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986-1996). *J Am Vet Med Assoc.* 2000;216(1):58-61. [referencia en PubMed]
- 14.- MARTANO M, MORELLO E, BURACCO P. Feline injection-site sarcoma: past, present and future perspectives. *Vet J.* 2011;188(2):136-41. [referencia en PubMed] [texto completo]
- 15.- DAVIDSON EB, GREGORY CR, KASS PH. Surgical excision of soft tissue fibrosarcomas in cats. *Vet Surg.* 1997;26(4):265-9. [referencia en PubMed]
- 16.- PHELPS HA, KUNTZ CA, MILNER RJ, POWERS BE, BACON NJ. Radical excision with five-centimeter margins for treatment of feline injection-site sarcomas: 91 cases (1998-2002). *J Am Vet Med Assoc.* 2011;239(1):97-106. [referencia en PubMed] [texto completo]
- 17.- MAYER MN, TREUIL PL, LARUE SM. Radiotherapy and surgery for feline soft tissue sarcoma. *Vet Radiol Ultrasound.* 2009;50(6):669-72. [referencia en PubMed]
- 18.- ECKSTEIN C, GUSCETTI F, ROOS M, MARTÍN DE LAS MULAS J, KASER-HOTZ B, ROHRER BLEY C. A retrospective analysis of radiation therapy for the treatment of feline vaccine-associated sarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2009;7(1):54-68. [referencia en PubMed]
- 19.- BARBER LG, SØRENMO KU, CRONIN KL, SHOFR FS. Combined doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for nonresectable feline fibrosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2000;36(5):416-21. [referencia en PubMed] [texto completo]
- 20.- POIRIER VJ, THAMM DH, KURZMAN ID, JEGLUM KA, CHUN R, OBRADOVICH JE, O'BRIEN M, FRED RM 3RD, PHILLIPS BS, VAIL DM. Liposome-encapsulated doxorubicin (Doxil) and doxorubicin in the treatment of vaccine-associated sarcoma in cats. *J Vet Intern Med.* 2002;16(6):726-31. [referencia en PubMed]
- 21.- RASSNICK KM, RODRIGUEZ CO, KHANA C, ROSENBERG MP, KRISTAL O, CHAFFIN K, PAGE RL. Results of a phase II clinical trial on the use of ifosfamide for treatment of cats with vaccine-associated sarcomas. *Am J Vet Res.* 2006;67(3):517-23. [referencia en PubMed] [texto completo]
- 22.- SABA CF, VAIL DM, THAMM DH. Phase II clinical evaluation of lomustine chemotherapy for feline vaccine-associated sarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2012;10(4):283-91. [referencia en PubMed]
- 23.- ROMANELLI G, MARCONATO L, OLIVERO D, MASSARI F, ZINI E. Analysis of prognostic factors associated with injection-site sarcomas in cats: 57 cases (2001-2007). *J Am Vet Med Assoc.* 2008;232(8):1193-9. [referencia en PubMed] [texto completo]
- 24.- ELMSLIE RE, GLAWE P, DOW SW. Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas. *J Vet Intern Med.* 2008;22(6):1373-9. [referencia en PubMed] [texto completo]
- 25.- LEACH TN, CHILDRESS MO, GREENE SN, MOHAMED AS, MOORE GE, SCHREMPF DR, LAHRMAN SR, KNAPP DW. Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *Vet Comp Oncol.* 2012;10(2):102-12. [referencia en PubMed]
- 26.- KATAYAMA R, HUELSMEYER MK, MARR AK, KURZMAN ID, THAMM DH, VAIL DM. Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor activity and increases chemosensitivity in feline vaccine-associated sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004;54(1):25-33. [referencia en PubMed] [texto completo]
- 27.- LAWRENCE J, SABA C, GOGAL R JR, LAMBERTH O, VANDENPLAS ML, HURLEY DJ, DUBREUIL P, HERMINE O, DOBBIN K, TUREK M. Masitinib demonstrates anti-proliferative and pro-apoptotic activity in primary and metastatic feline injection-site sarcoma cells. *Vet Comp Oncol.* 2012;10(2):143-54. [referencia en PubMed]
- 28.- DALY M, SHEPPARD S, COHEN N, NABITY M, MOUSSY A, HERMINE O, WILSON H. Safety of masitinib mesylate in healthy cats. *J Vet Intern Med.* 2011;25(2):297-302. [referencia en PubMed] [texto completo]
- 29.- HOHENHAUS A, HENRY C, GREENE S, HERSHEY B, LONDON C, KLEIN MK, CAMPS-PALAU M, GILL V. "Biologic activity and adverse event profile in cats treated with toceranib phosphate". 2010 Annual Veterinary Cancer Society Meeting (San Diego: Octubre 29 – Noviembre 01, 2010).
- 30.- HAMPEL V, SCHWARZ B, KEMPF C, KÖSTLIN R, SCHILLINGER U, KÜCHENHOFF H, FENSKEN N, BRILL T, HIRSCHBERGER J. Adjuvant immunotherapy of feline fibrosarcoma with recombinant feline interferon-omega. *J Vet Intern Med.* 2007 Nov-Dec;21(6):1340-6.
- 31.- SCOTT FW, GEISSINGER CM. Long-term immunity in cats vaccinated with an inactivated trivalent vaccine. *Am J Vet Res.* 1999;60(5):652-8. [referencia en PubMed]
- 32.- HENDRICK MJ, GOLDSCHMIDT MH. Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? *J Am Vet Med Assoc.* 1991;199(8):968. [referencia en PubMed]
- 33.- QUINTIN-COLONNA F, DEVAUCHELLE P, FRADELIZI D, MOUROT B, FAURE T, KOURILSKY P, ROTH C, MEHTALI M. Gene therapy of spontaneous canine melanoma and feline fibrosarcoma by intratumoral administration of histoincompatible cells expressing human interleukin-2. *Gene Ther.* 1996 Dec;3(12):1104-12.
- 34.- Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force [disponible en: <https://www.avma.org/About/AlliedOrganizations/Pages/vafstf.aspx>, consultado el 05-06-2013]

