

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v15n01a738.1-12>

Sarcoma de aplicação felino: Revisão

Andressa Gianotti Campos Nitrini^{1*}, Julia Maria Matera²

¹Médica Veterinária, MsC, PhD, contratada do Serviço de Cirurgia de Pequenos Animais – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

²Professora Doutora do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, SP, Brasil

*Autor para correspondência, E-mail: gianotti@usp.br

Resumo. O sarcoma de aplicação felino (SAF), antigamente chamado de sarcoma vacinal, é um tumor cutâneo maligno de origem mesenquimal que se desenvolve no local de aplicação de vacinas e outros medicamentos, como antibióticos de longa duração, corticoides e anti-inflamatórios não esteroidais. Acomete animais de meia idade e o tempo de evolução da doença varia de alguns meses a até 10 anos após a aplicação da injeção. Embora sua patogênese não seja completamente esclarecida, o processo inflamatório crônico associado a características genéticas individuais são apontados como causas da doença. O desenvolvimento de metástase é relativamente raro, acometendo principalmente pulmões e fígado de cerca de 20% dos felinos com SAF. Para o diagnóstico, a anamnese, o exame físico, exames laboratoriais e de imagem são essenciais. O tratamento mais efetivo é a excisão cirúrgica radical com amplas margens laterais e profundas. Por apresentar alta taxa de recidiva, diversos autores sugerem a associação com terapias adjuvantes como radioterapia pré ou pós-operatória, quimioterapia e/ou imunoterapia, buscando aumentar o intervalo livre de doença e a sobrevida do animal. O presente trabalho traz uma revisão sobre a apresentação clínica e diagnóstica, assim como as abordagens terapêuticas e preventivas do SAF.

Palavras-chave: Fibrossarcoma, gato, injeção, tumor, vacina

Feline application sarcoma: Review

Abstract. Feline injection-site sarcoma (FISS), formerly called post vaccinal sarcoma, is a malignant skin tumor of mesenchymal origin that develops at the sites of vaccination and injection of several drugs for a long time, such as antibiotics, corticosteroids, and non-steroidal anti-inflammatories. It affects middle-aged animals wherein the time of disease evolution may vary from a few months to 10 years post-injection. Although its pathogenesis remains unclear, the chronic inflammatory process associated with individual genetic characteristics is considered a possible cause. The development of metastasis is relatively rare, which mainly affects the lungs and the liver in about 20% of felines with FISS. Anamnesis, physical examination, laboratory investigation, and imaging tests are essential for its diagnosis. The most effective treatment involves radical surgical excision with wide lateral and deep margins. However, as the recurrence rate after the surgical excision is high, application of adjuvant therapies, such as pre-or postoperative radiotherapy, chemotherapy, and/or immunotherapy is suggested to increase the disease-free period for the survival of the animal. The present study aims to review the clinical, diagnostic, therapeutic, as well as preventive aspects of FISS.

Keywords: Cat, fibrosarcoma, injection, tumor, vaccine

Sarcoma de aplicação felina: Revisión

Resumen. El sarcoma de aplicación felino (SAF), antes llamado sarcoma de vacuna, es un tumor cutáneo maligno de origen mesenquimal que se desarrolla en el sitio de aplicación de vacunas y otros fármacos, como antibióticos de larga duración, corticoesteroides y antiinflamatorios no esteroides. Afecta a animales de edad media y la evolución de la enfermedad varía desde algunos meses hasta 10 años después de la aplicación de la inyección. Aunque su patogenia no está completamente clara, el proceso inflamatorio crónico asociado a las características genéticas individuales se consideran como las causas de la enfermedad. El desarrollo de metástasis es relativamente raro y afecta principalmente a los pulmones y al hígado de aproximadamente el 20% de los gatos con SAF. Para el diagnóstico, la anamnesis, el examen físico, las pruebas de laboratorio y de imagen son fundamentales. El tratamiento más eficaz es la remoción quirúrgica radical con márgenes laterales amplias y profundas. Al presentar una alta probabilidad de recurrencia, varios autores sugieren la asociación con terapias adyuvantes como radioterapia pre o postoperatoria, quimioterapia y / o inmunoterapia, buscando aumentar el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia del animal. El presente trabajo proporciona una revisión de la presentación clínica y diagnóstica, así como los enfoques terapéuticos y preventivos del SAF.

Palabras claves: Fibrosarcoma, gato, inyección, tumor, vacuna

Introdução

Sarcoma de aplicação felino (SAF) são tumores cutâneos malignos de origem mesenquimal que se desenvolvem em 1 a 13 animais a cada 10.000 felinos vacinados, representando cerca de 6 a 12% de todos os tumores nesta espécie (Bowl, 2015). Apresentam-se como nódulos cutâneos ou subcutâneos firmes, aderidos a planos profundos, ulcerados ou não, podendo ser únicos ou difusos. São localmente invasivos, inicialmente indolores, com margens mal definidas e acometem geralmente animais de meia idade, sendo menos frequentes em gatos jovens (Bowl, 2015; Kass et al., 1993).

Embora sua patogenia permaneça incerta, diversas evidências o correlacionam com o processo inflamatório crônico secundário a aplicação de vacinas e outros medicamentos, associado à predisposição genética do animal (Hartmann et al., 2015). Os felinos são particularmente suscetíveis ao desenvolvimento desta neoplasia, numa evolução que pode variar de três meses a dez anos após a inoculação do medicamento (Hendrick et al., 1994; Kass et al., 1993, 2003).

Nesta revisão serão abordados os aspectos clínicos do SAF, assim como as melhores estratégias terapêuticas e preventivas.

Epidemiologia e caracterização

Por volta de 1987, estudo realizado na Pensilvânia observou aumento de 61% na frequência de reações inflamatórias em amostras biopsiadas de locais com aplicação prévia de vacina em cães e gatos, como região interescapular, cervical e femoral. Coincidentemente, dois anos antes a legislação americana foi modificada, tornando obrigatória a vacinação dos felinos com vacina contra raiva fabricada com vírus inativado com adjuvante, ao invés do atenuado (Hendrick & Goldschmidt, 1991).

Os primeiros relatos de fibrossarcoma acometendo locais tradicionalmente utilizados na vacinação ocorreram em 1991, quando Hendrick e Goldschmidt descreveram os tumores após a administração subcutânea da vacina da raiva, em zona interescapular dos felinos (Hendrick & Goldschmidt, 1991). A partir de então, diversos relatos de ocorrência do SAF no restante dos Estados Unidos e na Europa despertaram a atenção de estudiosos no mundo todo e outras vacinas, como leucemia felina (FeLV), rinotraqueíte, vírus da imunodeficiência felina (FIV) e panleucopenia felina passaram a ser correlacionadas com o aparecimento destes tumores (Kass et al., 2003), assim como antibióticos de longa duração, esteroides, anti-inflamatórios não esteroidais, insulina, quimioterápicos, fios de sutura não absorvíveis, microchips e traumas constantes na mesma região (Hendrick et al., 1994; Martano et al., 2012). Dubielzig (1984) relatou o desenvolvimento de sarcomas em gatos após reações inflamatórias como o trauma ocular e uveíte crônica.

Embora a patogenia não esteja completamente estabelecida, acredita-se que o processo inflamatório crônico causado pela injeção e/ou pelos agentes inoculados desencadeie a transformação neoplásica dos fibroblastos. Os achados histológicos, caracterizados por grande quantidade de células inflamatórias, muitas vezes contendo alumínio em seu interior, ao redor de área necrótica central, corroboram com a possível etiologia inflamatória da doença (Couto et al., 2002). O hidróxido de alumínio é amplamente utilizado como adjuvante com o objetivo de aumentar a antigenicidade de vacinas com vírus inativado, e sabe-se que ele persiste no local da injeção por cerca de um ano nos animais e até cinco anos nos humanos (Guillard et al., 2012). Embora o SAF possa ocorrer mesmo com o uso de vacinas sem adjuvante, estudos comprovam que a reação inflamatória local é maior e mais prolongada com uso de vacinas com adjuvante, principalmente o hidróxido de alumínio, quando comparada às sem adjuvante (AbdelMageed et al., 2018). Na Suíça, observou-se redução importante na incidência de fibrossarcoma após a introdução de vacina sem adjuvante contra o vírus da leucemia felina, em 2007 (Graf et al., 2018).

Outro fator associado ao desenvolvimento do SAF é a quantidade de injeções realizadas na mesma região. Estudos epidemiológicos realizados entre 1991 e 1992 demonstraram que uma única vacinação no espaço interescapular aumentou em 50% a chance de desenvolvimento da neoplasia, subindo para 175%, após três ou quatro vacinações no mesmo local (Kass et al., 1993). A aplicação da vacina em temperatura gelada parece aumentar a predisposição ao aparecimento do tumor quando comparada a vacina em temperatura ambiente. Já as práticas como misturar vacinas diferentes em uma mesma seringa, reutilizar materiais de injeção, massagear o local da aplicação e marcas de vacina não são considerados fatores de risco ao aparecimento da neoplasia (Ladlow, 2013).

A obesidade também é correlacionada com maior predisposição a diversos tipos de tumores em humanos (Divella et al., 2016). Sabe-se que o tecido adiposo, através da produção e liberação de citocinas, age como órgão, exercendo funções metabólicas e endócrinas importantes. São as chamadas *adipocinas*, que incluem leptina, adiponectina, fator de necrose tumoral (TNF-alfa), interleucina-6, proteínas de fase aguda, fatores hemodinâmicos e hemostáticos, neurotrofinas, entre outros. As adipocinas podem agir em diferentes órgãos levando a anormalidades endócrinas associadas a diversos distúrbios, como diabetes mellitus tipo 2, osteoartrite, hipertensão, doenças cardíacas coronarianas, desordens reprodutivas e certos tipos de câncer (German et al., 2010). Os adipócitos provêm a energia necessária ao rápido crescimento das células tumorais, enquanto que o microambiente de hipóxia faz aumentar a produção e liberação de fatores de crescimento endoteliais, favorecendo a formação de novos vasos e a disseminação tumoral (Zoico et al., 2018). O excesso de peso também está associado ao aumento dos níveis de insulina, que por si só pode estimular o crescimento neoplásico, além de promover a produção de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), que está envolvida na proliferação celular, na inibição da apoptose e no desenvolvimento de metástases (German et al., 2010).

Embora ainda haja poucos estudos na veterinária abordando o papel da obesidade nos tumores, nos cães ela é associada ao maior risco de desenvolver mastocitoma, tumores mamários e carcinoma de células de transição (Weeth et al., 2007). Nos felinos, estima-se que 50% dos gatos domiciliados são obesos, contra 30% daqueles com livre acesso à rua (Sloth, 1992). Estudo realizado com 46 felinos detectou diferença significativa no peso e escore corporal de felinos com SAF, quando comparados ao grupo controle, embora a autora tenha ressaltado que os animais deste último grupo portavam algum tipo de doença crônica, capaz de levar a diminuição do peso corpóreo (Carneiro, 2012). Da mesma forma, Zardo et al. (2016) observaram que 75% dos felinos com SAF apresentavam-se com sobrepeso, apoiando a hipótese que felinos obesos tem maior predisposição a doença.

Diagnóstico e estadiamento

O diagnóstico do SAF deve se basear inicialmente no exame físico associado ao histórico de injeções no local da lesão, seguidos pelos exames laboratoriais de hemograma, perfil hepático, perfil renal e urinálise. Embora nenhum estudo tenha apontado relação entre o sarcoma e a infecção pelos vírus da imunodeficiência felina (FIV) e da leucemia felina (FeLV), recomenda-se a sorologia nos animais acometidos como complemento da avaliação da saúde do felino (Hartmann et al., 2015).

Exames citológico e histopatológico

O exame citológico de aspirado por agulha fina, além de ser um exame de fácil execução e de baixo custo, permite sugerir a origem mesenquimal da neoplasia. Porém, o grau de inflamação e as áreas de necrose tumoral presentes no SAF podem dificultar a interpretação da citologia em quase 50% dos casos. Além disso, o rápido crescimento da massa e a área de necrose central propiciam o acúmulo de líquido cístico, sem a presença de células importantes ao diagnóstico citológico (Martano et al., 2011).

O diagnóstico definitivo é obtido pela análise histológica por biópsia incisional, sendo que o local biopsiado deve ser posteriormente removido durante o procedimento cirúrgico. Biópsias excisionais são contraindicadas já que aumentam o volume de tecido a ser excisado posteriormente, além de alterar planos teciduais e diminuir a taxa de sucesso na cirurgia curativa (Martano et al., 2011).

Histologicamente, os tumores têm origem mesenquimal, caracterizando-se principalmente como fibrossarcomas, embora osteossarcoma, rabdmiossarcoma, condrossarcoma, lipossarcoma e histiocitoma fibroso maligno também foram descritos (Ladlow, 2013). Caracterizam-se por hiper cromatismo nuclear, mitoses atípicas, formas multinucleadas e anaplasia (Hendrick et al., 1998). Apresentam vascularização periférica abundante, inflamação predominantemente linfóide do tipo T e células gigantes multinucleadas. Observam-se ainda células miofibroblásticas, que quando ativadas pelo tumor, envolvem os nódulos tumorais e dificultam a penetração de linfócitos T e macrófagos, justificando a presença destas células na periferia tumoral (Madeweel et al., 2001; Couto et al., 2002). Os macrófagos frequentemente contêm um material que é identificado como alumínio e oxigênio, que são componentes dos adjuvantes de diversas vacinas contendo vírus inativados (Hendrick et al., 1994).

A gradação tumoral é feita através de esquema adaptado dos sarcomas em cães, baseado em três critérios histológicos: diferenciação celular (1 - bem diferenciado; 2 - moderadamente diferenciado; 3 - pouco diferenciado), presença e extensão da necrose (1 - sem necrose; 2 - necrose em menos de 50% da área total; 3 - necrose acima de 50% da área total) e índice mitótico (média do número de mitoses em 10 campos de 400x; 1 - 1 a 9 mitoses; 2 - 10 a 19 mitoses; 3 - 20 ou mais). A somatória das pontuações finais determinam o grau histológico do sarcoma: pontuações 3 ou 4 caracterizam o grau I, pontuações 5 ou 6, o grau II e pontuações 7, 8 ou 9, o grau III. (Tabela 1) (Powers et al., 1995).

Tabela 1. Gradação tumoral, segundo Powers et al. (1995).

Grau	Diferenciação celular	Necrose	Índice mitótico
1	Bem diferenciado	ausente	< 1
2	Moderadamente diferenciado	<50%	> 1 a 2 <
3	Pouco diferenciado	>50%	> 2

Quando comparado ao sarcoma não vacinal, o SAF apresenta maior grau de pleomorfismo celular, de atividade mitótica e de necrose (Couto et al., 2002). Além disso, apresenta maior grau histológico: normalmente 3 a 25% das neoplasias são grau 1, 20 a 50% são grau 2 e 25 a 75% são grau 3 (Johnston & Tobias, 2017).

Diversos fatores de crescimento são relacionados ao desenvolvimento do SAF. Hendrick et al. (1998) observaram imunorreatividade para fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento epidérmico (EGF) e seus receptores, além do fator de crescimento transformante- β (TGF- β). Em teoria, os linfócitos do SAF secretariam PDGF para recrutar macrófagos, e levariam a proliferação de fibroblastos que por sua vez, causariam a superexpressão de *c-jun*, um proto-oncogene associado a proliferação celular e oncogênese *in vitro* (McEntee & Page, 2001). Da mesma forma, outros autores detectaram por imuno-histoquímica FGF-b (fator de crescimento de fibroblastos-b) e TGF- α (fator de crescimento transformante- α) na maioria de 50 amostras de SAF analisadas. Estas citocinas são envolvidas no processo de transformação maligna à medida que estimulam a divisão e migração de células endoteliais vasculares, além de ativarem a síntese do DNA de células mesenquimais (Nieto et al., 2003).

Mais de 80% dos SAF contém mutação do p53, gene que exerce função antiproliferativa, e em metade destes tumores é detectado p53 no citoplasma celular. Estes pacientes apresentam significativa redução do tempo de recidiva local do tumor do que nos gatos com p53 nuclear. Trinta por cento dos

tumores apresentam ainda aumento da expressão de MDM2, potente inibidor do p53, sendo estes tumores histologicamente mais anaplásicos (Hershey et al., 2005).

Estudo com sarcomas de tecidos moles em felinos demonstrou imunorreatividade para C-Kit, gene que codifica o receptor de membrana do fator de crescimento tirosina quinase, em 26% dos animais acometidos, não havendo correlação com o grau histológico, com a sobrevivência nem a etiologia do tumor (espontânea ou por aplicação) (Smith et al., 2009). Carneiro et al. (2019) encontraram resultados semelhantes ao analisarem 21 felinos com SAF, observando marcação do C-Kit em 19% dos tumores, inclusive em células endoteliais, podendo sugerir associação com proliferação e invasividade.

Sabe-se que o elevado índice de proliferação celular é uma das características da malignidade tumoral. Ki-67 é um antígeno nuclear específico das fases proliferativas do ciclo celular (G1, S, G2 e M), cuja elevada expressão imuno-histoquímica vem sendo associada a pior prognóstico nas neoplasias malignas. Em 2015, Sysel et al observaram imunorreatividade para Ki-67 em 34% dos sarcomas felinos, vacinais ou não.

Outra enzima bastante estudada nos tumores são as ciclooxigenases. Também chamadas de COXs, elas existem em duas diferentes isoformas e tem a função de catalisar a transformação do ácido araquidônico nas prostaglandinas ativas (Cox-1 e Cox-2) e tromboxanos. Enquanto a Cox-1 é expressa de maneira fisiológica em diversas células e está envolvida na proteção da mucosa gástrica, na regulação do fluxo sanguíneo renal e na agregação plaquetária, a Cox-2 é responsável pela modulação da inflamação e carcinogênese. Acredita-se que a Cox-2 pode estar relacionada a neoangiogênese, a invasão tumoral nos tecidos e na resistência a apoptose, sendo sua elevada expressão associada ao desenvolvimento e progressão tumoral (Liu et al., 2015).

Estudo realizado em 117 amostras de SAF observou correlação positiva entre a expressão imuno-histoquímica de COX-2 com o grau de inflamação peritumoral. Já com relação a diferenciação celular, não houve diferença da expressão de COX-2 nos animais de grau 1 e 2, enquanto que menor expressão foi encontrada nos tumores de grau 3, o que pode refletir a perda da capacidade de síntese desta substância nas células altamente anaplásicas (Santelices Iglesias et al., 2018). Outros autores também observaram expressão de Cox-2 em 62 a 70% dos SAF, sugerindo potencial terapia alvo com os anti-inflamatórios seletivos (Carneiro et al., 2019). Magi et al. (2010) encontraram marcação em 97% dos tumores estudados embora sem correlação com o grau do tumor.

Exames de imagem

Radiografias de tórax e ultrassom abdominal são indicadas na pesquisa de metástases, comuns em 10 a 25% dos casos, sendo os locais mais acometidos os pulmões, fígado, tecidos subcutâneos e linfonodos regionais (Ladlow, 2013). Através das imagens radiográficas da região tumoral pode-se ainda identificar áreas de lise ou proliferação óssea, sugerindo o comprometimento de costelas, vértebras ou escápula, por exemplo (Bowl, 2015; Ladlow, 2013).

Ressonância magnética (RM) ou Tomografia Computadorizada (TC) permitem classificar o tumor pelas características de realce após a administração intravenosa de meio de contraste, além de determinar seu tamanho e sua relação com os tecidos adjacentes, avaliando a invasão muscular e comprometimento ósseo (Travetti et al., 2013). Tais avaliações são necessárias para o planejamento cirúrgico, visto que normalmente o volume do tumor determinado pela TC ou RM é maior que o notado pela palpação. Em 2017, estudo comparou o tamanho medido pela avaliação clínica com a TC em 32 sarcomas de aplicação, obtendo valores maiores no eixo craniocaudal pela TC, observando ainda que as imagens tomográficas pós-contraste demarcaram com mais clareza as margens do tumor e definiram de forma mais criteriosa o seu tamanho (Zardo et al., 2017). Da mesma forma, Ferrari et al. (2015) avaliaram 53 felinos portadores de SAF, observando discrepância significativa entre a mensuração tumoral através da palpação e da TC, sendo maior a diferença quanto maior for o tamanho do tumor.

Entretanto, outros autores ressaltam que as lesões peritumorais visibilizadas nestes exames de imagem não devem ser necessariamente caracterizadas como tumorais. Estudo realizado em 10 felinos com SAF submetidos à cirurgia com amplas margens avaliou histologicamente 87 lesões peritumorais, definidas como estruturas de tecido mole imediatamente adjacentes ou próximas à massa tumoral, com aparência diferente da periferia do tumor e dos tecidos normais, identificadas pela TC e RM. Quando

analisadas microscopicamente, apenas 20% delas foram diagnosticadas como neoplásicas (Nemanic et al., 2016).

O posicionamento do paciente também pode influenciar o resultado do exame. Estudo conduzido com 84 felinos com SAF na região interescapular observou medidas diferentes de infiltração tecidual, dependendo da posição dos membros torácicos durante a TC. Em alguns pacientes do estudo, a TC com os membros fletidos caudalmente, próximo ao corpo, mostrou infiltração menor que na posição com os membros posicionados cranialmente. As estruturas musculoesqueléticas que se mostravam infiltradas nas duas posições teriam mais probabilidade de serem neoplásicas, ressaltando os autores, a importância do exame nos dois posicionamentos (Longo et al., 2018).

Outra finalidade da TC e da RM no SAF é o acompanhamento da evolução após tratamento quimio ou radioterápico, frequentemente associados à cirurgia (Travetti et al., 2013). Na medicina humana, o método de avaliação *RECIST* (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) é amplamente utilizado e baseia-se na mensuração unidimensional da lesão em seu maior diâmetro, a partir de imagens tomográficas ou ressonância magnética, em corte transversal. E a partir do acompanhamento das imagens durante o tratamento, o *RECIST* classifica a doença em quatro categorias: remissão completa (RC), remissão parcial (RP), doença estável (DE) e doença progressiva (DP). A RC caracteriza-se pelo desaparecimento completo da lesão, RP quando ocorre diminuição de pelo menos 30% do maior diâmetro da lesão, DE, quando os critérios não se enquadram nem em RC nem RP, e DP quando há o aparecimento de novos tumores e/ou o aumento do tamanho do tumor em pelo menos 20% (Stacchiotti et al., 2009).

Apesar de ser um método simples, de fácil aplicação e bastante utilizado, o *RECIST* pode não prever corretamente o prognóstico em determinados tumores. Tumores estromais gastrointestinais (GISTs), por exemplo, quando submetidos à quimioterapia com imatinib, podem não reduzir de tamanho, mas apresentam hipotenuação do parênquima na TC controle, associada a grande quantidade de necrose aos exames histopatológicos, comprovando boa resposta a terapia instituída. Por este motivo, alguns autores sugeriram novos critérios de avaliação da resposta tumoral ao tratamento, que levasse em consideração não só o tamanho do tumor, mas também alterações na atenuação tumoral após a administração de contraste na TC, no chamado método *CHOI*, considerado mais preditivo da resposta de alguns tumores sólidos ao tratamento (Stacchiotti et al., 2009).

Tratamento

Cirurgia

Com altas taxas de recorrência local e baixa sobrevida, o tratamento do SAF é considerado desafiador. Excisão cirúrgica com margens laterais menores que três centímetros e apenas um plano em profundidade é considerada inadequada, observando-se comprometimento tumoral das margens em 46 a 75% dos casos, além de recidiva em até 70% dos casos (Hendrick et al., 1994; Hershey et al., 2000; Kuntz et al., 1997). Quando realizada com margens laterais de três a cinco centímetros além de dois planos teciduais em profundidade, muitas vezes incluindo ressecções de costela e processos espinhosos vertebrais, amputação de membro ou escapulectomia, o procedimento cirúrgico garante margens histologicamente limpas em 97% dos casos e redução da taxa de recorrência para até 14% (Phelps et al., 2011). Nas grandes ressecções, o defeito cirúrgico é refeito por aposição direta dos tecidos vizinhos usando *flaps* musculares ou com uso de malhas de polipropileno, quando os *flaps* não podem ser usados (Müller & Kessler, 2018).

O tempo médio de recidiva tumoral observado nos estudos publicados é variável, sendo que muitos não especificam a localização e o tamanho tumoral, a largura e profundidade da ressecção cirúrgica, se a neoplasia era primária ou recidivante, além de alguns não detalharem o método de avaliação das margens cirúrgicas nem o período de acompanhamento pós-operatório, tornando difícil a comparação dos resultados obtidos frente aos diferentes protocolos de tratamento. De modo geral, este intervalo pode ser de apenas 3 meses após excisão cirúrgica incompleta, subindo para 21 meses nas excisões radicais (McEntee & Page, 2001; Müller & Kessler, 2018; Phelps et al., 2011). Sabe-se que este intervalo é maior quando a cirurgia é realizada em hospitais de referência e por equipe experiente, quando comparado a cirurgias sem a prática de conduta neste tipo de neoplasia (Hershey et al., 2000). A localização do

tumor e a graduação histológica não parecem ser fatores predisponentes a recidiva (Müller & Kessler, 2018; Porcellato et al., 2017).

O controle de dor peri-operatório é de grande importância nos felinos submetidos a cirurgias extensas e deve ser realizado com abordagem analgésica multimodal e preemptiva, iniciando antes do procedimento cirúrgico, com objetivo de minimizar a sensibilização central à dor. A combinação de diferentes classes de analgésicos como os opióides, anti-inflamatórios não esteroidais e anestésicos locais, através de drenos subcutâneos ou cateteres epidurais, reduz a dor e consequentemente as comorbidades no pós-operatório (Davis et al., 2007; Robertson & Lascelles, 2010). A colocação de sonda esofágica por esofagotomia, além de ser um procedimento tecnicamente simples, permite a administração de analgésicos e antibióticos, assim como o aporte nutricional adequado favorecendo a recuperação do paciente (Davis et al., 2007). A ferida cirúrgica deve permanecer com bandagens e ser inspecionada e higienizada com frequência. Dentre as complicações mais comuns do procedimento cirúrgico encontram-se formação de seroma, deiscência, dor e infecção, ocorrendo principalmente nas cirurgias de longa duração, estando diretamente relacionado ao tamanho do tumor e a complexidade da cirurgia (Cantatore et al., 2014; Ladlow, 2013; Zabielska-Koczywaś et al., 2017). A longo prazo, pode-se observar perda da sensibilidade ou hiperalgesia no local operado e dor neuropática crônica, frequentemente associada a lambadura constante, feridas por auto traumatismo e aloúnea (Robertson & Lascelles, 2010).

Embora a excisão cirúrgica seja considerada a primeira opção, a *Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task-Force*, força-tarefa composta por diversas associações de especialistas norte-americanos, recomenda múltipla abordagem de combate, associando-se radioterapia e/ou quimioterapia.

Radioterapia

A radiação realizada no pré-operatório tem maior efeito sobre as células tumorais, visto que o leito vascular e a oxigenação celular ainda não foram alterados pelo procedimento cirúrgico. Além disso, o procedimento permite reduzir o tamanho da formação, facilitando a excisão e diminuindo a chance de contaminação das margens por células neoplásicas. Entretanto, pode haver maior predisposição a deiscência da sutura, especialmente nos casos de ampla excisão (Kobayashi et al., 2002). Embora alguns estudos relatem intervalo livre da doença maior com o uso da radioterapia neoadjuvante, podendo atingir 986 dias, a recidiva local chega a 42% nos pacientes submetidos à radiação prévia à cirurgia com amplas margens (Bowl, 2015; Kobayashi et al., 2002).

Quando realizada no pós-operatório, a radioterapia tem maior efeito sobre a doença microscópica, devendo ser aplicada na cicatriz cirúrgica e três centímetros ao seu redor. Nos casos de deiscência e presença de ferida, seu início deve ser postergado até a total cicatrização. Observa-se aumento do intervalo livre da doença, podendo chegar a 1110 dias nos pacientes submetidos à cirurgia com amplas margens, embora a taxa de recidiva local permaneça alta, de aproximadamente 45% (Cronin et al., 1998; Eckstein et al., 2009).

Rossi et al. (2019) compararam os efeitos da radioterapia curativa (48Gy ou 52Gy, diariamente, por até 16 sessões) e paliativa (36Gy, duas vezes por semana, por 6 sessões) em 59 felinos com margens cirúrgicas comprometidas por células neoplásicas, observando que o intervalo livre de doença não se alterou de acordo com o protocolo (média de 233 e 395 dias, respectivamente), nos casos de tumores recidivantes. Da mesma forma, a taxa de recidiva foi de 34 e 38%, respectivamente. Já no caso dos tumores primários, houve aumento significativo do intervalo livre de doença com uso da radioterapia curativa (em média de 1430 dias).

Alguns efeitos colaterais da radioterapia incluem necrose de pele devido a exposição prolongada ou excessiva de radiação no local, além de fibrose, atrofia muscular, danos vasculares e neurológicos a longo prazo (Zabielska-Koczywaś et al., 2017). Por ser um procedimento de alto custo e necessitar de equipe especializada para sua execução, a radioterapia ainda é pouco disponível no Brasil.

Quimioterapia

Outra opção terapêutica é a quimioterapia, indicada para tratamento dos sarcomas de alto grau, na doença metastática ou quando a cirurgia não pode ser realizada (Hartmann et al., 2015). A droga

citotóxica mais utilizada é a doxorrubicina, além da ifosfamida, carboplatina, ciclofosfamida, mitoxantrona e vincristina (Davis et al., 2007; Zabielska-Koczywaś et al., 2017). Alguns estudos apontam aumento no intervalo livre da doença, de 78 dias para 399 dias em felinos com doença microscópica, e redução da taxa de metástase para 5,6% (Poirier et al., 2002).

Martano et al. (2005) estudaram 69 felinos submetidos à excisão cirúrgica radical, associada ou não a quimioterapia com doxorrubicina. No grupo submetido ao tratamento adjuvante, a taxa de recidiva foi de 40,8%, comparado a 35% no outro grupo, diferença estatisticamente insignificante, corroborando com outros autores que questionam a eficácia do tratamento quimioterápico complementar.

Do mesmo modo, em estudo realizado com 25 felinos submetidos a cirurgia e radioterapia, o acréscimo de quimioterapia com doxorrubicina não alterou o tempo de sobrevida dos pacientes (Bregazzi et al., 2001). Já a associação de quimioterapia neoadjuvante com adjuvante em 21 felinos demonstrou redução da taxa de recidiva local para 14%. Os autores não descrevem o tempo médio de sobrevida já que a maioria dos pacientes permanecia viva até o momento de conclusão do trabalho (Bray & Polton, 2016).

Como efeitos adversos da administração da doxorrubicina citam-se baixa biodistribuição plasmática da droga, levando a baixa concentração no tumor, além de anemia, mielossupressão e nefrotoxicidade, contraindicando seu uso nos pacientes nefropatas, com desordens sanguíneas ou de medula óssea (Poirier et al., 2002).

Estudos avaliaram a associação de cirurgia ampla e radioterapia, com ou sem uso de quimioterapia, observando aumento do tempo de intervalo livre da doença, de 398 dias para 810 dias e a sobrevida de 520 dias para 1290 dias, enquanto que a taxa de recidiva local foi de 41 a 45% e o índice de metástases, de 12 a 21% dos felinos (Cronin et al., 1998; Eckstein et al., 2009; Kobayashi et al., 2002).

Eletroquimioterapia com bleomicina pode atuar como tratamento adjuvante, aumentando o tempo de recorrência local. Mesmo em situações de recidiva, novas aplicações podem resultar em resposta favorável por seis meses ou mais (Spugnini et al., 2006). Em 2011, avaliou-se os efeitos da eletroquimioterapia com cisplatina local em 64 felinos submetidos a cirurgia, cujas margens mostraram-se comprometidas, e o intervalo livre de doença foi de 666 dias, em média, comparado a 180 dias, no grupo submetido apenas a excisão cirúrgica (Spugnini et al., 2011).

Inibidores de tirosina quinase e imunoterapia

A utilização de inibidores de receptores tirosina-quinase, como o mesilato de imatinib, foi testada com resultados promissores em cultura de células, porém mais estudos são necessários para avaliação de sua eficácia *in vivo* (Katayama et al., 2004). Já estudo com fosfato de toceranib revelou ausência de marcação imuno-histoquímica do receptor Kit, não havendo resposta clínica em 18 felinos com SAF não operáveis (Holtermann et al., 2017).

Imunoterapia adjuvante demonstrou resultados satisfatórios em pesquisas com SAF. Foi utilizada interleucina-2 felina expressa por vírus canarypox recombinante, uma potente citocina estimulante de células T, associada à cirurgia e radioterapia, em 48 felinos com sarcoma de aplicação, observando boa tolerância a medicação e aumento significativo do intervalo livre da doença, com média acima de 730 dias (Jas et al., 2015).

Prevenção

Recomenda-se evitar a “super-imunização” nos felinos, vacinando-se sempre que necessário, mas o menos frequente possível, optando por vacinas sem adjuvante, quando disponíveis. Deve-se monitorar o animal após as injeções, seguindo a “regra dos três”: investigar qualquer nódulo que aumente no prazo de 1 mês, que seja maior que 2 centímetros ou que persista após 3 meses da injeção. Na necessidade de medicar o animal, deve-se dar preferência a via oral ou endovenosa. Injeções intramusculares também devem ser evitadas, visto que o SAF se desenvolve na mesma frequência, mas o diagnóstico passa a ser mais tardio. Quando indispensáveis, as injeções devem ser administradas em uma região diferente em cada ocasião, preferindo locais que permitam a obtenção de margens cirúrgicas amplas, como região

distal de membros ou cauda, evitando a zona interescapular (Bowl, 2015; Hartmann et al., 2015; Ladlow, 2013).

Conclusão

Diante das altas taxas de recidiva e baixa sobrevida, o prognóstico do SAF permanece reservado, tornando as medidas preventivas ainda mais importantes. O diagnóstico precoce além da excisão cirúrgica radical com amplas margens, associada a quimio e/ou radioterapia podem garantir maiores taxas de sucesso no controle da doença.

Referências

- AbdelMageed, M. A., Foltopoulou, P., & McNiel, E. A. (2018). Feline vaccine-associated sarcomagenesis: Is there an inflammation-independent role for aluminium? *Veterinary and Comparative Oncology*, *16*(1), E130–E143. <https://doi.org/10.1111/vco.12358>
- Bowl, K. (2015). Feline injection site-associated sarcomas. *In Practice*, *37*(1), 2–8. <https://doi.org/10.1136/imp.h65>
- Bray, J., & Polton, G. (2016). Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy combined with anatomical resection of feline injection-site sarcoma: results in 21 cats. *Veterinary and Comparative Oncology*, *14*(2), 147–160.
- Bregazzi, V. S., LaRue, S. M., McNiel, E., Macy, D. W., Dernell, W. S., Powers, B. E., & Withrow, S. J. (2001). Treatment with a combination of doxorubicin, surgery, and radiation versus surgery and radiation alone for cats with vaccine-associated sarcomas: 25 cases (1995–2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *218*(4), 547–550. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.547>
- Cantatore, M., Ferrari, R., Boracchi, P., Gobetti, M., Travetti, O., Ravasio, G., Giudice, C., Di Giancamillo, M., Grieco, V., & Stefanello, D. (2014). Factors Influencing Wound Healing Complications After Wide Excision of Injection Site Sarcomas of the Trunk of Cats. *Veterinary Surgery*, *43*(7), 783–790. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2014.12217.x>
- Carneiro, C. S. (2012). *Caracterização dos pacientes portadores de sarcoma de aplicação felino quanto ao escore de condição corporal, à origem de sua formação e ao microambiente de seu desenvolvimento*. 2012. 119 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Carneiro, C. S., 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. <https://doi.org/10.1177/1098612X18774709>
- Couto, S. S., Griffey, S. M., Duarte, P. C., & Madewell, B. R. (2002). Feline Vaccine-associated Fibrosarcoma: Morphologic Distinctions. *Veterinary Pathology*, *39*(1), 33–41. <https://doi.org/10.1354/vp.39-1-33>
- Cronin, K., Page, R. L., Spodnick, G., Dodge, R., HARDIE, E. N., PRICE, G. S., RUSLANDER, D., & Thrall, D. E. (1998). Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *39*(1), 51–56. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1998.tb00325.x>
- Davis, K. M., Hardie, E. M., Lascelles, B. D. X., & Hansen, B. (2007). Feline fibrosarcoma: perioperative management. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, *29*(12), 712–732.
- Divella, R., De Luca, R., Abbate, I., Naglieri, E., & Daniele, A. (2016). Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *Journal of Cancer*, *7*(15), 2346–2359. <https://doi.org/10.7150/jca.16884>
- Dubielzig, R. R. (1984). Ocular sarcoma following trauma in three cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *184*(5), 578.
- Eckstein, C., Guscetti, F., Roos, M., Martín de las Mulas, J., Kaser-Hotz, B., & Rohrer Bley, C. (2009). A retrospective analysis of radiation therapy for the treatment of feline vaccine-associated sarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, *7*(1), 54–68. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2008.00173.x>
- Ferrari, R., Di Giancamillo, M., Stefanello, D., Giudice, C., Grieco, V., Longo, M., Ravasio, G., & Boracchi, P. (2015). Clinical and computed tomography tumour dimension assessments for planning wide excision of injection site sarcomas in cats: how strong is the agreement? *Veterinary and Comparative Oncology*, *15*(2), 374–382. <https://doi.org/10.1111/vco.12173>

- German, A. J., Ryan, V. H., German, A. C., Wood, I. S., & Trayhum, P. (2010). Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *The Veterinary Journal*, *185*(1), 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.004>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2018.06.008>
- Guillard, O., Fauconneau, B., Pineau, A., Marraud, A., Bellocq, J.-P., & Chenard, M.-P. (2012). Aluminium overload after 5 years in skin biopsy following post-vaccination with subcutaneous pseudolymphoma. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *26*(4), 291–293. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2012.02.005>
- Hartmann, K., Day, M. J., Thiry, E., Lloret, A., Frymus, T., Addie, D., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Gruffydd-Jones, T., Horzinek, M. C., Hosie, M. J., Lutz, H., Marsilio, F., Pennisi, M. G., Radford, A. D., Truyen, U., & Möstl, K. (2015). Feline injection-site sarcoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *17*(7), 606–613. <https://doi.org/10.1177/1098612X15588451>
- Hendrick, M. J., & Goldschmidt, M. H. (1991). Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *199*(8), 968.
- Hendrick, M. J., Mahaffey, E. A., Moore, F. M., Vos, J. H., & Walder, E. J. (1998). Histological classification of mesenchymal tumors of skin and soft tissues of domestic animals, 2nd series. *Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC*, 21–22.
- Hendrick, M. J., Shofer, F. S., Goldschmidt, M. H., Haviland, J. C., Schelling, S. H., Engler, S. J., & Gliatto, J. M. (1994). Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at nonvaccination sites in cats: 239 cases (1991-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *205*(10), 1425–1429. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7698923>
- Hershey, A. E., Dubielzig, R. R., Padilla, M. L., & Helfand, S. C. (2005). Aberrant p53 Expression in Feline Vaccine-associated Sarcomas and Correlation with Prognosis. *Veterinary Pathology*, *42*(6), 805–811. <https://doi.org/10.1354/vp.42-6-805>
- Hershey, A. E., Sorenmo, K. U., Hendrick, M. J., Shofer, F. S., & Vail, D. M. (2000). Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *216*(1), 58–61. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.216.58>
- Holtermann, N., Kiupel, M., & Hirschberger, J. (2017). The tyrosine kinase inhibitor toceranib in feline injection site sarcoma: efficacy and side effects. *Veterinary and Comparative Oncology*, *15*(2), 632–640. <https://doi.org/10.1111/vco.12207>
- Jas, D., Soyer, C., Fornel-Thibaud, P., Oberli, F., Vernes, D., Guigal, P.-M., Poulet, H., & Devauchelle, P. (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*, *4*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.trivac.2014.11.001>
- Johnston, S. A., & Tobias, K. M. (2017). *Veterinary Surgery: Small Animal Expert Consult - E-Book*. Elsevier Health Sciences. <https://books.google.com.br/books?id=iGkuDwAAQBAJ>
- Kass, P. H., Barnes, W. G., Spangler, W. L., Chomel, B. B., & Culbertson, M. R. (1993). Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *203*(3), 396–405. <http://europepmc.org/abstract/MED/8257557>
- Kass, P. H., Spangler, W. L., Hendrick, M. J., McGill, L. D., Esplin, D. G., Lester, S., Slater, M., Meyer, E. K., Boucher, F., Peters, E. M., Gobar, G. G., Htoo, T., & Decile, K. (2003). Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *223*(9), 1283–1292. <https://doi.org/10.2460/javma.2003.223.1283>
- Katayama, R., Huelsmeyer, M. K., Marr, A. K., Kurzman, I. D., Thamm, D. H., & Vail, D. M. (2004). Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor activity and increases chemosensitivity in feline vaccine-associated sarcoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, *54*(1), 25–33. <https://doi.org/10.1007/s00280-004-0780-7>
- Kobayashi, T., Hauck, M. L., Dodge, R., Page, R. L., Price, G. S., Williams, L. E., Hardie, E. M., Mathews, K. G., & Thrall, D. E. (2002). Preoperative radiotherapy for vaccine associated sarcoma in 92 cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *43*(5), 473–479. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2002.tb01036.x>

- Kuntz, C. A., Demell, W. S., Powers, B. E., Devitt, C., Straw, R. C., & Withrow, S. J. (1997). Prognostic factors for surgical treatment of soft-tissue sarcomas in dogs: 75 cases (1986-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 211(9), 1147–1151. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9364229>
- Ladlow, J. (2013). Injection Site-Associated Sarcoma in the Cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(5), 409–418. <https://doi.org/10.1177/1098612X13483239>
- Liu, B., Qu, L., & Yan, S. (2015). Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer Cell International*, 15(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s12935-015-0260-7>
- Longo, M., Zani, D. D., Ferrari, R., Bassi, J., Andreis, M. E., Stefanello, D., Giudice, C., Grieco, V., Liuti, T., Handel, I., & Di Giancamillo, M. (2018). Dynamic tomographic studies of interscapular feline injection-site sarcoma: essential or useless practice? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(6), 502–508. <https://doi.org/10.1177/1098612X17717176>
- Madewell, B. R., Griffey, S. M., McEntee, M. C., Leppert, V. J., & Munn, R. J. (2001). Feline vaccine-associated fibrosarcoma: an ultrastructural study of 20 tumors (1996-1999). *Veterinary Pathology*, 38(2), 196–202. <https://doi.org/10.1354/vp.38-2-196>
- Magi, G. E., Mari, S., Renzoni, G., & Rossi, G. (2010). Immunohistochemical Expression of COX-2 in Feline Injection Site Sarcoma. *Journal of Comparative Pathology*, 143(4), 340. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2010.09.110>
- Martano, M., Morello, E., & Buracco, P. (2011). Feline injection-site sarcoma: Past, present and future perspectives. *The Veterinary Journal*, 188(2), 136–141. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.025>
- Martano, M., Morello, E., Iussich, S., & Buracco, P. (2012). A case of feline injection-site sarcoma at the site of cisplatin injections. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(10), 751–754. <https://doi.org/10.1177/1098612X12449407>
- Martano, M., Morello, E., Ughetto, M., Iussich, S., Petterino, C., Cascio, P., & Buracco, P. (2005). Surgery alone versus surgery and doxorubicin for the treatment of feline injection-site sarcomas: a report on 69 cases. *The Veterinary Journal*, 170(1), 84–90. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2004.04.004>
- McEntee, M. C., & Page, R. L. (2001). Feline Vaccine-Associated Sarcomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(3), 176–182. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2001.tb02308.x>
- 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. <https://doi.org/10.1177/1098612X17717882>
- Nemanic, S., Milovancev, M., Terry, J. L., Stieger-Vanegas, S. M., & Löhr, C. V. (2016). Microscopic Evaluation of Peritumoral Lesions of Feline Injection Site Sarcomas Identified by Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography. *Veterinary Surgery*, 45(3), 392–401. <https://doi.org/10.1111/vsu.12448>
- Nieto, A., Sánchez, M. A., Martínez, E., & Rollán, E. (2003). Immunohistochemical Expression of p53, Fibroblast Growth Factor-b, and Transforming Growth Factor- α in Feline Vaccine-associated Sarcomas. *Veterinary Pathology*, 40(6), 651–658. <https://doi.org/10.1354/vp.40-6-651>
- Phelps, H. A., Kuntz, C. A., Milner, R. J., Powers, B. E., & Bacon, N. J. (2011). Radical excision with five-centimeter margins for treatment of feline injection-site sarcomas: 91 cases (1998–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(1), 97–106. <https://doi.org/10.2460/javma.239.1.97>
- Poirier, V. J., Thamm, D. H., Kurzman, I. D., Jeglum, K. A., Chun, R., Obradovich, J. E., O'Brien, M., Fred, R. M., Phillips, B. S., & Vail, D. M. (2002). Liposome-Encapsulated Doxorubicin (Doxil) and Doxorubicin in the Treatment of Vaccine-Associated Sarcoma in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(6), 726–731. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2002.tb02415.x>
- Porcellato, I., Menchetti, L., Brachelente, C., Sforma, M., Reginato, A., Lepri, E., & Mechelli, L. (2017). Feline Injection-Site Sarcoma. *Veterinary Pathology*, 54(2), 204–211. <https://doi.org/10.1177/0300985816677148>
- Powers, B. E., Hoopes, P. J., & Ehrhart, E. J. (1995). Tumor diagnosis, grading, and staging. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*, 10(3), 158–167. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8532971>
- Robertson, S. A., & Lascelles, B. D. X. (2010). Long-Term Pain in Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(3), 188–199. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.01.002>
- Rossi, F., Marconato, L., Sabattini, S., Cancedda, S., Laganga, P., Leone, V. F., & Rohrer Bley, C. (2019). Comparison of definitive-intent finely fractionated and palliative-intent coarsely fractionated radiotherapy as

- adjuvant treatment of feline microscopic injection-site sarcoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21(2), 65–72. <https://doi.org/10.1177/1098612X18758883>
- Santelices Iglesias, O. A., Wright, C., Duchene, A. G., Rizzo, M. A., Rizzo, P., Zanuzzi, C. N., Nishida, F., Lavid, A., Confente, F., Díaz, M., Portiansky, E. L., Gimeno, E. J., & 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2018.09.002>
- Sloth, C. (1992). Practical management of obesity in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, 33(4), 178–182. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1992.tb01111.x>
- Smith, A. J., Njaa, B. L., & Lamm, C. G. (2009). Immunohistochemical Expression of c-KIT Protein in Feline Soft Tissue Fibrosarcomas. *Veterinary Pathology*, 46(5), 934–939. <https://doi.org/10.1354/vp.08-VP-0219-L-FL>
- Spugnini, E. P., Baldi, A., Vincenzi, B., Bongiorni, F., Bellelli, C., Citro, G., & Porrello, A. (2006). Intraoperative versus postoperative electrochemotherapy in high grade soft tissue sarcomas: a preliminary study in a spontaneous feline model. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 59(3), 375–381. <https://doi.org/10.1007/s00280-006-0281-y>
- Spugnini, E. P., Renaud, S. M., Buglioni, S., Carocci, F., Dragonetti, E., Murace, R., Cardelli, P., Vincenzi, B., Baldi, A., & Citro, G. (2011). Electrochemotherapy with cisplatin enhances local control after surgical ablation of fibrosarcoma in cats: an approach to improve the therapeutic index of highly toxic chemotherapy drugs. *Journal of Translational Medicine*, 9(1), 152. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-152>
- Stacchiotti, S., Collini, P., Messina, A., Morosi, C., Barisella, M., Bertulli, R., Piovesan, C., Dileo, P., Torri, V., Gronchi, A., & Casali, P. G. (2009). High-Grade Soft-Tissue Sarcomas: Tumor Response Assessment—Pilot Study to Assess the Correlation between Radiologic and Pathologic Response by Using RECIST and Choi Criteria. *Radiology*, 251(2), 447–456. <https://doi.org/10.1148/radiol.2512081403>
- Travetti, O., di Giancamillo, M., Stefanello, D., Ferrari, R., Giudice, C., Grieco, V., & Saunders, J. H. (2013). Computed tomography characteristics of fibrosarcoma — a histological subtype of feline injection-site sarcoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(6), 488–493. <https://doi.org/10.1177/1098612X12472174>
- Weeth, L. P., Fascetti, A. J., Kass, P. H., Suter, S. E., Santos, A. M., & Delaney, S. J. (2007). Prevalence of obese dogs in a population of dogs with cancer. *American Journal of Veterinary Research*, 68(4), 389–398. <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.4.389>
- Zabielska-Koczywaś, K., Wojtalewicz, A., & Lechowski, R. (2017). Current knowledge on feline injection-site sarcoma treatment. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 59(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0315-y>
- Zardo, K. M., Damiani, L. P., Matera, J. M., & Fonseca-Pinto, A. C. B. C. (2016). Recurrent and non-recurrent feline injection-site sarcoma: computed tomographic and ultrasonographic findings. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(10), 773–782. <https://doi.org/10.1177/1098612X15596200>
- Zardo, K. M., Damiani, L. P., Matera, J. M., & Fonseca-Pinto, A. C. B. C. (2017). Feline injection site sarcoma: computed-tomographic density and assessment of tumor dimensions by different methods. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 37(10), 1113–1118. <https://doi.org/10.1590/s0100-736x2017001000012>
- Zoico, E., Darra, E., Rizzatti, V., Tebon, M., Franceschetti, G., Mazzali, G., Rossi, A. P., Fantin, F., & Zamboni, M. (2018). Role of adipose tissue in melanoma cancer microenvironment and progression. *International Journal of Obesity*, 42(3), 344–352. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.218>

Histórico do artigo:**Recebido:** 21 de agosto de 2020.**Aprovado:** 30 de setembro de 2020.**Disponível online:** 27 de novembro de 2020.**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.