

FELINE INJECTION-SITE SARCOMAS

Aantal woorden: 12488

Kathleen Janssens

Studentennummer: 01411036

Promotor: Prof. dr. Hilde De Rooster

Promotor: Dierenarts Nausikaa Devriendt

Onderdeel van de Masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad master in de diergeneeskunde

Academiejaar: 2017 – 2018

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vevat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden.

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vevat in de masterproef.

Voorwoord

Na een zeer intensief laatste jaar en de bijbehorende spreekwoordelijke zware laatste loodjes, is het moment aangebroken om na zes jaar studie mijn eindverhandeling in te leveren. De voltooiing van deze masterproef had echter niet tot stand kunnen komen zonder de hulp van bepaalde personen, die ik hiervoor graag wil bedanken.

Allereerst dank ik graag mijn promotor, Prof. Dr. Hilde de Rooster, en co-promotor, dr. Nausikaa Devriendt, voor de tijd die ze spendeerden aan het verbeteren van mijn masterproef. Ze schoten snel te hulp, stuurden bij waar nodig en stelden terechte, grondige vragen zodat ik me verder kon verdiepen in het onderwerp. Het schrijven van deze masterproef is een leerrijke ervaring geweest die me veel heeft bijgebracht.

Ook mijn ouders verdienen een bedankje. Zij reikten me de handvaten aan om het traject af te leggen om dierenarts te worden. Ze steunden me in alle beslissingen die ik afgelopen jaren nam, al was het ook voor hen zeker niet eenvoudig om een volwassen dochter opnieuw te zien studeren. Bovendien nog een speciaal woordje van dank aan Michael en Vic, helpende handen, luisterende oren en altijd aanwezig indien nodig.

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	4
Lijst met afkortingen	5
Samenvatting	6
1. Inleiding	7
2. Weke delen sarcoma's	9
3. Etiopathogenese.....	12
4. Klinische benadering: diagnose en opwerking	14
5. Behandeling.....	17
5.1 Chirurgische behandeling	18
5.2 Adjuvant therapie	18
5.2.1 Chirurgie in combinatie met bestralingstherapie.....	18
5.2.2 Chemotherapie	19
5.2.3 Immunotherapie	21
5.2.4 Tyrosine Kinase inhibitoren	21
5.3 Palliatieve therapie.....	22
5.4 Opvolging	22
5. Prognose	23
6. Profylaxis	24
7. Discussie	26
8. Referentielijst.....	29

Lijst met afkortingen

AAFP	American Association of Feline Practitioners
AVMA	American Veterinary Medical Association
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use
FelV	Feline leukemia virus
FISS	Feline Injection-site sarcoma(s)
FNA	Fine needle aspirate
VAFTF	Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force

Samenvatting

Feline injection-site sarcomas (FISS) werden aan het begin van de jaren 90 voor het eerst beschreven door Hendrick en Goldschmitt. Deze weke delen tumoren ontstaan bij katten, op de plaats van vaccinatie of injectie. Feline injection-site sarcomas vormen op verschillende niveau's een grote uitdaging voor dierenartsen: ze worden iatrogeen geïnduceerd, zijn moeilijk te behandelen en kunnen mogelijks voorkomen worden. Ze worden meestal geassocieerd met injectieplaatsen van het feline leukemievirus en rabiës vaccins, alhoewel ook andere stoffen tot tumorontwikkeling kunnen leiden bij gevoelige katten. De tumoren ontwikkelen zich maanden tot jaren na vaccinatie of injectie. Het meest voorkomende type FISS is fibrosarcoma, hoewel ook andere histologische types reeds beschreven werden. De pathogenese van FISS blijft voorlopig onbekend, al gaat men uit van de hypothese dat een lokale ontstekingsreactie aan de basis van de tumorale ontaarding ligt. Meerdere vaccinaties op dezelfde plaats en hetzelfde tijdstip doen het risico op tumorontwikkeling toenemen. Dit type van tumoren is lokaal agressief en invasief. Een snelle en goede diagnosestelling en daaropvolgend plan van aanpak is cruciaal in de behandeling van FISS. De meest aangewezen behandeling is een radicale chirurgische excisie, waarbij men grote marges neemt. Aangezien na chirurgische excisie vaak recidief optreedt, is adjuvante chemo-, bestralings-, en/of immunotherapie aangewezen. Metastasen zijn bij dit soort tumoren eerder zeldzaam. Dierenartsen hebben een belangrijke rol in de preventie, het monitoren en de behandeling van FISS.

1. Inleiding

In de ontwikkelde landen worden gezelschapsdieren routinematig gevaccineerd. Hoewel de hierdoor verkregen bescherming tegen ziekteverwekkers de gezondheid van de behandelde dieren ten goede komt, zijn er ook potentiële gevaren aan verbonden. Bij het parenteraal toedienen van eender welk geneesmiddel kan shock of sterfte optreden (Spickler et al., 2003). Hiernaast kan er bij het vaccineren van katten, eveneens het feline injection-site sarcoma (FISS) ontstaan. Hoewel de frequentie van FISS eerder laag is, wegen de gevolgen zwaar door op de levenskwaliteit van het dier en de gemoedsrust van de eigenaar (Ford, 2013).

Het ontstaan van weke delen sarcoma's ter hoogte van plaatsen waar vaccins toegediend worden, werd voor het eerst beschreven door Hendrick en Goldschmitt (1991). Feline injection-site sarcomas (Hendrick et al., 1992) of feline vaccine-associated sarcomas (Martano et al., 2011) werden initieel voornamelijk geassocieerd met vaccinaties tegen rabiës en het feline leukemievirus (FeLV). Latere studies toonden aan dat niet het vaccin zelf, maar chronische ontstekingsprocessen op het vaccin verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van deze kwaadaardige tumoren (Martano et al., 2011).

De pathogenese van FISS blijft tot nog toe grotendeels onbekend maar algemeen wordt aangenomen dat het toedienen van vaccins die adjuvantia (zoals bvb. aluminium) bevatten een chronische ontstekingsreactie veroorzaken, wat leidt tot een ongecontroleerde proliferatie van fibroblasten en myofibroblasten. In een deel van de gevallen ondergaat deze proliferatie een maligne transformatie (Séguin, 2002b). De hypothese dat een ontstekingsreactie voorafgaat aan de tumorontwikkeling, werd aangetoond door middel van histologisch onderzoek van de transitiezones van ontsteking naar sarcoma (Morrison et al., 2001). Alhoewel FeLV en rabiesvaccins sneller een injectieplaats reactie veroorzaken en/of transformeren naar een weke delen sarcoma, vond Kass et al. (2003) echter geen bewijs dat deze aluminium-bevattende vaccins een groter risico zouden inhouden dan vaccins zonder adjuvantia. Ook handelingen met betrekking tot vaccinaties, zoals de diameter van de naald, hergebruik van de injectiespuit, gebruik en schudden van de multidosis flesjes, mengen van de vaccins in één injectiespuit en injectiespuit type zouden geen rol spelen in de frequentie van het ontwikkelen van tumoren (Kass et al., 2003).

Hoewel er sterk epidemiologisch bewijs bestaat dat de toediening van geïnactiveerde vaccins bij katten en de daaropvolgende ontwikkeling van sarcoma's op de injectieplaats aan elkaar gelinkt zijn, zijn er ook gevallen gerapporteerd waarbij sarcoma's ontwikkelden op plaatsen waar langwerkende antibiotica, corticosteroiden, lufenuron (een insecticide uit de groep van insectenontwikkelingsremmers) of niet-absorbeerbaar hechtmateriaal subcutaan toegediend werden (Séguin, 2002b, Buracco et al., 2002). Histologisch gezien worden FISS, die ontstaan na vaccinatie of na injectie van andere producten, gekarakteriseerd door een uitgesproken ontstekingsinfiltraat van lymfocyten en macrofagen en kan er geen onderscheid tussen beide gemaakt worden (Hershey et al., 2000). Voornamelijk langwerkende producten die een lokale ontsteking veroorzaken, hebben dus het potentieel om FISS - bij al dan niet gezonde katten - te veroorzaken (Séguin, 2002). Het meeste onderzoek naar FISS heeft zich toegespitst op de causale relatie met vaccins, aangezien vaccins de enige producten zijn die op regelmatige basis aan de meeste katten in een populatie worden toegediend (Séguin, 2002b).

De ontwikkeling van FISS op vaccinatieplaatsen voor rabiës of FeLV bedraagt volgens sommige bronnen 1 per 1000 (Macy en Hendrick, 1996), terwijl anderen een prevalentie tussen de 1 en 3,6 per 10 000 gevallen melden (Coyne et al., 1997). De ware incidentie is

echter moeilijk te voorspellen. Volgens Martano et al. (2010) kan de lage incidentie mogelijks verklaard worden door een multifactoriële oorzaak, waarbij ook het genotype van de patiënt een rol speelt.

Feline injection-site sarcomas zijn lokaal agressieve en invasieve tumoren, die vaak voorkomen op plaatsen waar anatomisch gezien een excisie met brede marges chirurgisch moeilijk is (bvb. interscapulair gebied) (Séguin, 2002b). Dit zorgt ervoor dat ze moeilijker te behandelen zijn dan niet-injectieplaats geassocieerde sarcoma's, die voornamelijk voorkomen op hoofd, nek en ledematen. Daarnaast hebben ze ook eerder de neiging om te recidiveren na chirurgische excisie dan niet-injectieplaats geassocieerde sarcoma's.

Als reactie op de toename van vaccin-geassocieerde gezondheidsproblemen bij katten werd de 'Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force' (VAFSTF) opgericht in november 1996 (Morrison et al., 2001). De missie van VAFSTF bestaat erin om voldoende onderzoek en onderwijs te plannen en uit te voeren rond dit probleem (Séguin, 2002b). Verder geeft VAFSTF de aanbeveling om massa's die ontstaan op vaccinatieplaatsen te behandelen, indien ze langer dan drie maanden na een vaccinatie nog aanwezig zijn, indien ze groter zijn dan twee cm in diameter of indien ze in omvang toenemen meer dan vier weken na vaccinatie (Morrison et al., 2001). Omwille van de agressieve natuur van FISS is een multimodale behandelingsaanpak aangewezen. Een combinatie van radicale chirurgie en bestralingstherapie, eventueel met chemotherapie, lijkt de beste prognose te geven (Séguin, 2002b).

Er werden reeds veel preventieve maatregelen genomen om het aantal FISS incidenties bij katten te verminderen. Door de 'American Association of Feline Practitioners' (AAFP), de 'American Veterinary Medical Association' (AVMA), het 'Committee for Medicinal Products for Veterinary Use' (CVMP) en de VAFSTF werden richtlijnen gepubliceerd, die in de Verenigde Staten en Canada opgevolgd worden (Kirpensteijn, 2006). De VAFSTF publiceerde aanbevelingen ten aanzien van de plaats van vaccinatie en biedt richtlijnen aan voor de behandeling van ontstekingsreacties na een injectie. De meeste van deze richtlijnen pleiten voor het afstemmen van het vaccinatieprotocol op de individuele patiënt. Het Europese CVMP stelt ook voor om geval per geval te bekijken en een risico-batenanalyse op te stellen. De aanbevelingen om welbepaalde vaccins op welbepaalde plaatsen in te spuiten, zoals aanbevolen wordt door VAFSTF, komt echter niet voor in het Europese CVMP. Op dit ogenblik is genetische screening voor gevoelige katten niet beschikbaar en moet er nader onderzoek gevoerd worden naar een mogelijk genetische link, alvorens een dergelijk programma te ontwikkelen (Kirpensteijn, 2006).

Het doel van deze masterproef is om een retrospectieve literatuurstudie rondom dit reeds goed beschreven onderwerp uit te voeren, specifiek gericht op de preventie en behandeling van FISS. In deze studie wordt vooral gefocust op FISS, veroorzaakt door de hedendaags frequent toegepaste vaccins, zoals FeLV en rabiës. Hierbij zal vooral de nadruk gelegd worden op de chirurgische aspecten zonder alternatieven en complementaire therapieën zoals bestralingstherapie, chemotherapie en immunotherapie uit te sluiten voor het vormen van een goed onderbouwde mening. In het huidige klimaat, met sociale media, komen de negatieve aspecten van routinevaccinaties meer en meer aan bod. Nooit tevoren was een cliënt zo goed geïnformeerd en dus ook zo op de hoogte van de mogelijke bijwerkingen van vaccinaties. Het is dus niet louter en alleen van medisch, maar ook van sociaal-economisch belang om deze bijwerkingen te onderzoeken en in kaart te brengen.

2. Weke delen sarcoma's

De naam 'sarcoom' wordt afgeleid vanuit het Griekse woord σάρκωμα en betekent zoveel als 'vlezige groei'. Vrijwel alle sarcoma's zijn embryologisch afkomstig vanuit het mesoderm. Het mesoderm bevat onder meer het mesenchym. Dit is een netwerk van los georganiseerd embryologisch bindweefsel. Bindweefsel heeft tot functie om structuren te verbinden en ondersteunen. Weke delen sarcoma's omvatten tumoren die vanuit het extraskelletale bindweefsel ontstaan en zijn dus een heterogene populatie van tumoren van mesenchymale oorsprong (Burton en Mason, 1997). De jaarlijkse incidentie van sarcoma's in gezelschapsdieren bedraagt ongeveer 35 per 100 000 honden en 17 per 100 000 katten. Weke delen sarcoma's zijn relatief frequent voorkomende tumoren, met een over het algemeen onbekende etiologie. Het ontstaan ervan gaat vaak gepaard met straling, trauma, vreemde voorwerpen, orthopedische implantaten en, specifiek bij katten, met het feliene sarcomavirus, vaccins en andere subcutane injecties (North en Banks, 2009)

De meeste weke delen sarcoma's zijn solitaire tumoren die voorkomen bij honden en katten van middelbare leeftijd en ouder. Ze zijn verantwoordelijk voor ongeveer 15% van de huid- en subcutane tumoren bij honden en 7% bij katten (vergeleken met 0,7% in de humane geneeskunde) (Theilen en Madewell, 1979). Er bestaat geen specifieke ras- of geslachtsprevalentie voor weke delen sarcoma's. Eerdere studies zouden op een licht mannelijke predilectie wijzen (Murray, 1977; McGlennon et al., 1988), maar in een recent onderzoek zijn mannelijke en vrouwelijke dieren echter gelijk vertegenwoordigd. Weke delen sarcoma's zijn oververtegenwoordigd bij grote hondenrassen (Vail et al., 1994).

De classificatie van weke delen sarcoma's wordt gebaseerd op het weefsel waaruit ze oorspronkelijk ontstaan en op hun vergelijkbaar klinisch gedrag. Sarcoma's kunnen ontstaan in bindweefsel, spieren, vetweefsel neurovasculair weefsel, fascies, etc. Ze kunnen zowel benigne als maligne zijn. De meeste FISS worden gecategoriseerd als fibrosarcoma's, maar andere histologische varianten omvatten ook rhabdomyosarcoma, myxosarcoma, chondrosarcoma, neurofibrosarcoma, liposarcoma, leiomyosarcoma en maligne fibreus histiocytoma (Couto et al., 2002). Ze zijn echter altijd maligne.

TABLE 21-1 Histogenic Classification and Metastatic Potential of Canine Soft Tissue Sarcomas

TISSUE OF ORIGIN	BENIGN	MALIGNANT	PRIMARY SITES	METASTATIC POTENTIAL	METASTATIC SITES
Fibrous tissue	Fibroma	Fibrosarcoma	Extremity and oral cavity	Low-to-moderate*	Lungs
Nervous tissue	—	PNST	Extremity	Low-to-moderate*	Lungs
Myxomatous tissue	Myxoma	Myxosarcoma	Extremity and joints	Low-to-moderate	Lungs
Adipose tissue	Lipoma	Liposarcoma	Extremity and ventrum ± abdominal or thoracic cavity	Low-to-moderate	Lungs ± liver, spleen, bone
Skeletal muscle	Rhabdomyoma	Rhabdomyosarcoma	Tongue, larynx, heart, and urinary bladder	Low-to-moderate	Lungs ± liver, spleen, kidneys
Smooth muscle	Leiomyoma	Leiomyosarcoma†	Gastrointestinal ± spleen, liver, vulva and vagina, and subcutaneous tissue	Moderate	Lymph nodes, liver ± spleen, kidneys, peritoneum
Synovial tissue	Synovioma	Synovial cell sarcoma†	Joints	Moderate-to-high*	Lymph nodes and lungs
Histiocytic cells	Histiocytoma	Histiocytic sarcoma†	Extremity	Moderate-to-high	Lymph nodes ± lungs, spleen, liver, kidneys
Lymph vessels	Lymphangioma	Lymphangiosarcoma†	Extremity	Moderate	Lymph nodes
Blood vessels	Hemangioma	Hemangiosarcoma†	Spleen, heart, liver ± skin, muscle, bone, kidneys, and retroperitoneum	High	Lungs, liver, lymph nodes, distant dermal sites

PNST, Peripheral nerve sheath tumor.
 *Dependent on histologic grade.
 †Atypical soft tissue sarcoma with higher metastatic rate of metastasis to regional lymph node.

Afbeelding 1: Histologische classificatie en metastatische potentieel van caniene weke delen sarcoma's (uit: Liptak en Forrest, 2013).

De term "weke delen sarcoma" sluit over het algemeen tumoren van hematopoietische of lymfoïde oorsprong uit. Andere sarcoma's die gevonden worden in de huid en subcutane

weefsels, waaronder hemangiosarcoma's en histiocytaire sarcoma's, worden niet beschouwd als weke delen sarcoma's, omwille van hun agressievere biologische aard en omwille van hun hogere metastatisch potentieel, daar waar weke delen sarcoma's over het algemeen een laag tot gemiddeld metastatisch potentieel hebben. Weke delen sarcoma's hebben de neiging om, tot in 20% van de gevallen, via hematogene weg te metastaseren. Metastasen via de drainerende lymfeknopen is eerder ongebruikelijk (North en Banks, 2009). Weke delen sarcoma's kunnen ontstaan op elke anatomische plek in het lichaam, alhoewel huid- en subcutane plaatsen het meest voorkomen.

Weke delen sarcoma's treden op als een enkelvoudige, zachte tot stevige, afgeronde, niet pijnlijke, vaste of beweeglijke onderhuidse massa's. Meestal komen ze voor op de romp of extremiteten, al kunnen ze ook op het hoofd en de nek verschijnen. De verdeling van weke delen sarcoma's bij honden wordt gerapporteerd als 40% op de romp, 25% proximaal van de knie, 12% proximaal van de elleboog, 9% distaal van de knie en 7% distaal van de elleboog. Weke delen sarcoma's hebben een variabele groeisnelheid, hoewel de meeste traag groeiend zijn. Symptomen zijn gerelateerd aan de lokalisatie van de massa en de mate van invasie (North en Banks, 2009).

Alhoewel de histologische marges slecht gedefinieerd zijn, beschikken weke delen sarcoma's over een pseudokapsel (McGlennon et al., 1988). Het kenmerkende pseudokapsel is samengesteld uit gecompriëerde tumorcellen, en vormt geen barrière tegen de lokale verspreiding van de tumorcellen (North en Banks, 2009). Weke delen sarcoma's infiltreren doorheen en langs fascies en zijn lokaal invasief. Lokaal recidief na conservatieve chirurgische excisie komt regelmatig voor, als marges niet vrij zijn van tumorcellen (Martano et al., 2011). Bij een hogere maligniteitsgraad, is er een verhoogde kans op de aanwezigheid van metastasen. Oorspronkelijke tumoren die > 5 cm in diameter zijn, vertonen over het algemeen een slechtere respons op chemotherapie en bestraling (Liptak en Forrest, 2013).

De uitdaging stelt zich bij het diagnosticeren van weke delen sarcoma's. Deze tumoren vertonen histologische patronen met overlappende kenmerken. In sommige gevallen zijn de oorspronkelijke weefsels zo slecht gedifferentieerd, dat het bijna onmogelijk is om het oorspronkelijke weefsel te identificeren (Vail et al., 1994). Indien men geen gebruik kan maken van cytochemische en immunohistochemische methoden om het type te evalueren, beschrijft men deze tumoren volgens hun morfologisch voorkomen, bvb. spoelcel sarcoma, rondcel sarcoma, anaplastisch sarcoma (Morris en Dobson, 2001). De ontwikkeling van immunocytochemische procedures en de beschikbaarheid van monoklonale en polyklonale antilichamen tegenover verschillende weefselmerkers zorgde voor een verbeterde diagnosestelling van weke delen sarcoma's, niet enkel in de humane pathologie, maar zeker ook in de diergeneeskundige pathologie (Madewell en Munn, 1991). Vooraleer men overgaat tot het instellen van een juiste therapie, is het noodzakelijk om te weten om welk histologisch type het gaat en wat de graad is (laag, gemiddeld, hoog of graad I, II, III), de grootte en de lokalisatie van de massa en of er uitzaaiingen aanwezig zijn (Liptak en Forrest, 2013).

De ontwikkeling van FISS is gerelateerd aan de aanwezigheid van cytokines en groeifactoren. Daarnaast worden er ook veranderingen waargenomen ter hoogte van de oncogene- en tumor suppressor loci op chromosomen van aangetaste katten. Voorbeelden van deze veranderingen zijn hyperploïdie, translocaties en triploïdie. De klinische relevantie hiervan is echter nog onbekend. Het tumor suppressor gen p53 is betrokken bij de initiatie en progressie van tumoren (Mayr et al., 1995; Banerji en Kanjilal, 2006). Mutaties in het tumor suppressor gen p53 werden geïdentificeerd in talrijke feliene sarcoma's, maar niet in

niet-neoplastisch weefsel van dezelfde katten (Hirschberger en Hutterer, 2010). Meer dan 80% van FISS bevatten een gemuteerd tumor suppressor gen p53. Bij de helft van deze katten werd p53 ook gedetecteerd in het cytoplasma. Deze katten hadden een kortere periode tot het optreden van recidief, dan katten met waarbij p53 enkel in de kern aanwezig was (Hershey et al., 2005). In een aantal studies wordt overexpressie van het tumor suppressor gen p53 aangehaald, naast de aanwezigheid van epidermale groeifactor en -receptor en van bloedplaatjes afgeleide groeifactor/receptor op tumorcellen van FISS. Deze werden niet teruggevonden bij patiënten met niet-injectieplaats geassocieerde sarcoma's (Hershey et al., 2005).

3. Etiopathogenese

In 1991 postuleerden Hendrick en Goldschmidt een verband tussen vaccinatie en de ontwikkeling van weke delen sarcoma's bij katten. Enerzijds observeerden ze een toename van subcutane granulomen na vaccinatie, anderzijds een toename van weke delen sarcoma's op anatomische locaties die vaak gebruikt worden voor vaccinatie bij katten (Hendrick en Goldschmidt, 1991). Deze toename verliep parallel met de introductie en het meteen wijdverspreide gebruik van geïnactiveerde rabiës- en FeLV vaccins (Kass et al., 2003). Enerzijds zorgde een rabiësepidemie bij wasberen voor ongerustheid omtrent de volksgezondheid, anderzijds trachtte men katten te immuniseren tegen het feliene leukemievirus met het FeLV vaccin (Anthony et al., 1990; Eng en Fishbein, 1990; Hendrick, 1998).

Ondanks het feit dat er al veel onderzoek gebeurde naar het ontstaan van FISS, is er nog steeds geen eenduidigheid over de pathogenese (Hendrick et al., 1992; Madewell et al., 2001). Feline injection-site sarcomas ontwikkelen zich op plaatsen waar zich een buitensporige ontstekingsreactie voordoet (Hendrick en Brooks, 1994). De meest geaccepteerde theorie veronderstelt dus dat een chronische ontstekingsreactie op de injectieplaats de trigger vormt voor daaropvolgende ongecontroleerde fibroblastgroei en uiteindelijk maligne transformatie (Hendrick, 1999). Vaccins met adjuvantia in het bijzonder lijken aanleiding te geven tot FISS, doordat deze producten een intense lokale ontstekingsreactie veroorzaken (Pfeiffer et al., 1988; Hakanson et al., 1990). Aan de meeste geïnactiveerde vaccins, zoals FeLV en rabiës, wordt een adjuvans toegevoegd om de ontstekingsreactie op de plaats van injectie te verbeteren. Deze ontstekingsreactie is nodig wanneer een geïnactiveerd vaccin gebruikt wordt om de nodige immuunrespons te triggeren. Er wordt vermoed dat lokale irritatie, veroorzaakt door het relatief inerte materiaal van het adjuvans, voornamelijk fibroblasten stimuleert tot maligne transformatie (Hartmann et al., 2015; AbdelMageed et al., 2018). In de ontstekingsreactie vindt men sporen van adjuvantia terug, geaccumuleerd in macrofagen of meerkernige reuzencellen en ook op histologisch onderzoek van FISS vindt men deze restanten terug in getransformeerde fibroblasten (Hendrick et al., 1992).

Aluminiumhydroxide is een vaak gebruikt adjuvans in vaccins. Het verbetert de antigeniciteit van geïnactiveerde vaccins (Lindblad, 2004). De aanwezigheid van aluminium wordt vaak bevestigd in weefselstalen van FISS, wat er op kan duiden dat aluminium een rol speelt in de ontwikkeling van tumoren (Hendrick et al., 1992; Madewell et al., 2001; Deimz et al., 2008). Aluminium kan bij dieren gedurende meer dan één jaar op een injectieplaats persisteren (Edelman, 1997), bij mensen zou dit zelfs vijf jaar kunnen zijn (Guillard et al., 2012). De specifieke rol van aluminium, en andere adjuvantia, adjuvantcomponenten of vaccin antigenen in het induceren van FISS blijft echter voorlopig ongekend (AbdelMageed et al., 2018).

Aanvankelijk werden alleen rabiës en FeLV-vaccins geïdentificeerd als risicofactoren. Toch blijken ook andere vaccins, zoals vaccins tegen het feliene panleukopenievirus, feliene herpesvirus en feliene calicivirus, in sommige gevallen betrokken te zijn bij de ontwikkeling van FISS (Hendrick et al., 1994; Lester et al., 1996; Coyne et al., 1997). Er is echter aanzienlijk minder ontstekingsreactie waar te nemen op biopsieplaatsen waar een vaccin zonder adjuvans werd toegediend (Hirschberger en Huttinger, 2010).

Hoewel FISS oorspronkelijk enkel geassocieerd werden met vaccinaties, meent men nu dat elke bron van lokale ontstekingsreactie potentieel verantwoordelijk kan zijn voor de ontwikkeling van sarcoma's in gevoelige katten. Dit leidde ertoe dat men deze tumoren beter

kon classificeren als FISS (Kass et al, 2003). Naast vaccins zouden ook injecties, zoals langwerkende glucocorticoïden, penicilline, lufenuron (Esplin et al., 1999; Gagnon, 2000; Kass et al., 2003), cisplatine (Martano et al., 2012) en meloxicam (Munday et al., 2011) geassocieerd worden met FISS. Daarnaast werden ook fibrosarcoma's vastgesteld naast de inplanting van een microchip in enkele katten (Daly et al., 2008) en op de plaats van een niet-absorberend hechtmateriaal (Buracco et al., 2002). Dit suggereert dat elke ontstekingsreactie of immunologische reactie theoretisch gezien in de mogelijkheid is om FISS te vormen, door het triggeren van een ongecontroleerde proliferatie van fibroblasten en myofibroblasten (Hartmann et al., 2015). Bij gevoelige katten kan dit leiden tot maligne transformatie (Hirschberger en Hutterer, 2010).

Couto et al. (2002) beschreef reeds dat FISS geassocieerd is met inflammatie. De inflammatoire reactie wordt gekarakteriseerd door een ontstekingsinfiltraat dat bestaat uit folliculaire aggregaten van lymfocyten en kleinere aantallen plasmacellen die gewoonlijk perivasculaair aan de tumorperiferie gelegen zijn. Grote ronde macrofagen met blauw-grijs cytoplasma, vermoedelijk geassocieerd met gefagocyteerd adjuvant materiaal, worden vaak gevonden binnenin, rond of tegen deze sarcoma's (Ladlow, 2013).

Het mechanisme waarbij een ontstekingsreactie carcinogenese induceert, is nog niet volledig begrepen (Hartmann et al., 2015). Groeifactoren bevorderen de proliferatie van fibroblasten en kunnen maligne transformatie induceren. Daarnaast kunnen ze ook betrokken zijn bij de regulatie van angiogenese. In katten met FISS werd een overexpressie van groeifactoren, zoals van *fibroblast growth factor* (FGF- β), *transforming growth factor- α* (TGF- α) en *platelet-derived growth factor* (PDGF), en de activatie van oncogenen aangetoond. Beiden worden verondersteld een rol te spelen in tumorontwikkeling (Hirschberger en Hutterer, 2010; Hartmann et al., 2015). Verder worden hoge aantallen van proliferatie-merker expressie- en suppressor genen, zoals p53, c-kit en mdm-2 geïdentificeerd. Er is dus een oorzakelijke correlatie tussen expressie en tumorgenese waarschijnlijk (Hirschberger en Hutterer, 2010).

Er wordt ook verondersteld dat er een genetische component betrokken is in deze excessieve inflammatoire reactie op een injectie of een lokaal trauma, aangezien sommige katten een genetische predispositie voor de ontwikkeling van FISS lijken te hebben (Banerji et al, 2007; Hartmann et al., 2015). Er zou ook een hogere incidentie van FISS zijn in nestgenootjes van aangetaste katten (Hirschberger en Hutterer, 2010).

Andere mogelijke mechanismen dan ontsteking werden onderzocht. Virus-geassocieerde tumoren, inclusief sarcoma's, zijn gekende tumoren bij katten. Ellis et al. (1996) bestudeerde of het feliene leukemievirus of het feliene sarcomavirus geïntegreerd werd in FISS, om uit te sluiten of er een viraal mechanisme bestaat dat aanleiding kan geven tot deze sarcoma's. Aangezien vaccinatie tegen FeLV geassocieerd wordt met een hoger risico op FISS, werd ook de mogelijke rol van FeLV en het gemuteerde sarcomavirus (FeSV) in de ontwikkeling van FISS nagegaan. Geen van de onderzochte virussen lag echter aan de basis van de onderzochte FISS (Ellis et al. 1996; Woodward, 2011; Hartmann et al., 2015).

4. Klinische benadering: diagnose en opwerking

Idealiter zouden FISS zo vroeg mogelijk en wanneer ze nog klein zijn behandeld moeten worden, zoals dit voor elke tumor het geval is. De voorlichting van het cliënteel is daarbij van cruciaal belang. Het spreekt voor zich dat cliënten gewaarschuwd moeten worden in verband met het risico op het voorkomen van lokale vaccin- of injectiereacties en FISS. Men dient eigenaars dus aan te leren hoe ze de injectieplaats moeten onderzoeken. Daarnaast moeten eigenaars op de hoogte zijn dat ze diergeneeskundige hulp moeten inschakelen indien één van de volgende scenario's zich voordoet: een massa op de injectieplaats die langer dan drie maanden persisteert; een massa op de injectieplaats die, ongeacht de tijd sinds injectie, groter is dan twee cm; een massa die meer dan één maand na de injectie nog steeds toeneemt in omvang. Dit wordt omschreven als de 3-2-1 regel van de VAFSTF (Séguin, 2002a).

Om de diagnose van FISS te stellen, wordt gestart met een signalement en anamnese, waarbij men in het bijzonder aandacht besteedt aan de injectiegeschiedenis van het dier. Feline injection-site sarcomas zijn meestal snelgroeiende massa's die zich ontwikkelen op plaatsen die men gewoonlijk voor het injecteren gebruikt. Toch kan de tijdsspanne tussen een laatste injectie en tumorontwikkeling maanden tot jaren bedragen. Eens het tumorale ontwikkelingsproces gestart is, kan de massa op slechts enkele weken tijd uitgroeien en een diameter van enkele centimeters bereiken (Martano et al., 2011).

Fijne naaldaspiratie (FNA) en cytologische evaluatie is diagnostisch in amper 50% van de gevallen. Daarom beveelt de VAFSTF aan dat elke massa die, na onderzoek door een dierenarts voldoet aan één van de drie bovenstaande eigenschappen, gebiopteerd moet worden (Martano et al., 2011) om te bepalen of de massa een granuloom, FISS of andere reactie (bvb. een hematoom of abces) is. Volgens Séguin (2002) dragen tru-cut biopten, naaldbiopten, punchbiopten of wigbiopten de voorkeur. Volgens Martano et al. (2011) daarentegen, genieten incisie biopten de voorkeur boven tru-cut biopten aangezien de tumor een heterogeen karakter kan vertonen. Invasievere biopten zoals tru-cutbiopten en incisionele biopten genieten de voorkeur over minder invasieve en beperkte biopten, aangezien kleine weefselstalen verkeerdelijk geïnterpreteerd kunnen worden als een granuloom. Biopten moeten genomen worden op plaatsen waar het litteken nadien eenvoudig gereceerd kan worden, zonder dat het chirurgische veld verder uitgebreid wordt (Martano et al., 2011). Excisie biopsie van een FISS wordt niet aanbevolen, omdat dit het risico op lokaal tumorrecidieve verhoogt en het ziektevrij-interval en de overlevingstijd aanzienlijk inkort (Davidson et al., 1997; Hershey et al., 2000).

Bij het uitvoeren van een biopsie op gelijk welke massa waarvan de maligniteit nog onbekend is, moeten de volgende principes strikt nageleefd worden. Zoals reeds eerder aangehaald werd, moet de exacte locatie van de biopsie nauwkeurig gepland worden. Het biopsiekanaal moet mee in het definitieve resectieveld of bestralingsveld opgenomen kunnen worden. Daarnaast dient men de nodige aandacht aan hemostase te besteden. Het vermijden van seromavorming en hematomen minimaliseert de kans op lokale uitzaaiing van tumorcellen. Men dient ook het gebruik van drains te vermijden, aangezien er op deze manier een dode ruimte gecreëerd wordt. Bij het verwijderen van deze drain ontstaat een gang waarlangs tumorcellen zich kunnen verspreiden. Indien men een biopsie op de extremiteiten wil uitvoeren, brengt men de incisie best in de lengte aan in plaats van transversaal. Het traumatiseren of het mechanisch beschadigen van het weefselstaal, met chirurgische instrumenten, bemoeilijkt histopathologisch onderzoek. Bij het sluiten van de biopsieplaats wordt best gebruikt gemaakt van instrumenten die niet gebruikt werden bij het

verkrijgen van het weefselstaal, om verspreiden van tumorcellen te beperken. (Séguin, 2002a).

De histologische kenmerken van FISS werden voor het eerst beschreven door Doddy et al., (1996). Feline injection-site sarcoma's worden gekenmerkt door een perifere infiltratie van ontstekingscellen (lymfocyten en macrofagen), granulatiweefsel en meerkernige tumorcellen. Er kunnen gebieden van osteoïde, chondroïde of myxomateuze matrix waargenomen worden. De snelle groei leidt tot centrale necrose, waarbij een visceuze, transparant tot lichtbruine vloeistof aanwezig kan zijn (Martano et al., 2011). Dit amorfe tot bolvormige grijs-bruine materiaal wordt beschouwd als een restant van het vaccin zelf of van aluminiumzouten die gebruikt worden als adjuvans bij het vaccin (Hendrick en Brooks, 1994).

Een verdere gradering weke delen sarcoma's werd gemaakt door Couto et al. (2002), die een scoresysteem (I-III, toenemend in maligniteit) voorstelde, gebaseerd op een score van 1 tot 3 voor algemene differentiatie, aantal mitose figuren en aanwezigheid van necrose (Martano et al., 2011) (Tabel 1a). Finale scores van 3 of 4 kregen graad I toebedeeld, terwijl een uitkomst van 5 of 6 als graad II werd beschouwd. Indien de optelsom 7, 8 of 9 bedroeg, wordt de tumor als graad III geclassificeerd (Tabel 1b). Meerkernige neoplastische reuzencellen zijn aanwezig in de meerderheid van de agressievere graad III tumoren, terwijl er geen correlatie gevonden werd tussen de intensiteit van de inflammatie, tumor vascularisatie en histologische graad. Men suggereerde het gebruik van deze criteria ook voor FISS, maar de werkelijke toepasbaarheid op deze vorm van neoplasie is nog steeds discutabel (Martano et al., 2011).

Tabel 1a: Graderingssysteem toenemend in maligniteit (samengesteld naar Couto et al. (2002))

Differentiatie cellen	Aantal mitosefiguren (per 10 velden op 400x vergroting)	Aanwezigheid van necrose	Score
Sterk gelijkend op het mature celtype	1-9	Geen	1
Goed gedifferentieerd histologisch fenotype	10-19	<50%	2
Slecht gedifferentieerd	≥ 20	>50%	3

Tabel 1b: Graderingssysteem toenemend in maligniteit: finale score (samengesteld naar Couto et al. (2002))

Totale score	Gradatie
3-4	I
4-5	II
7-9	III

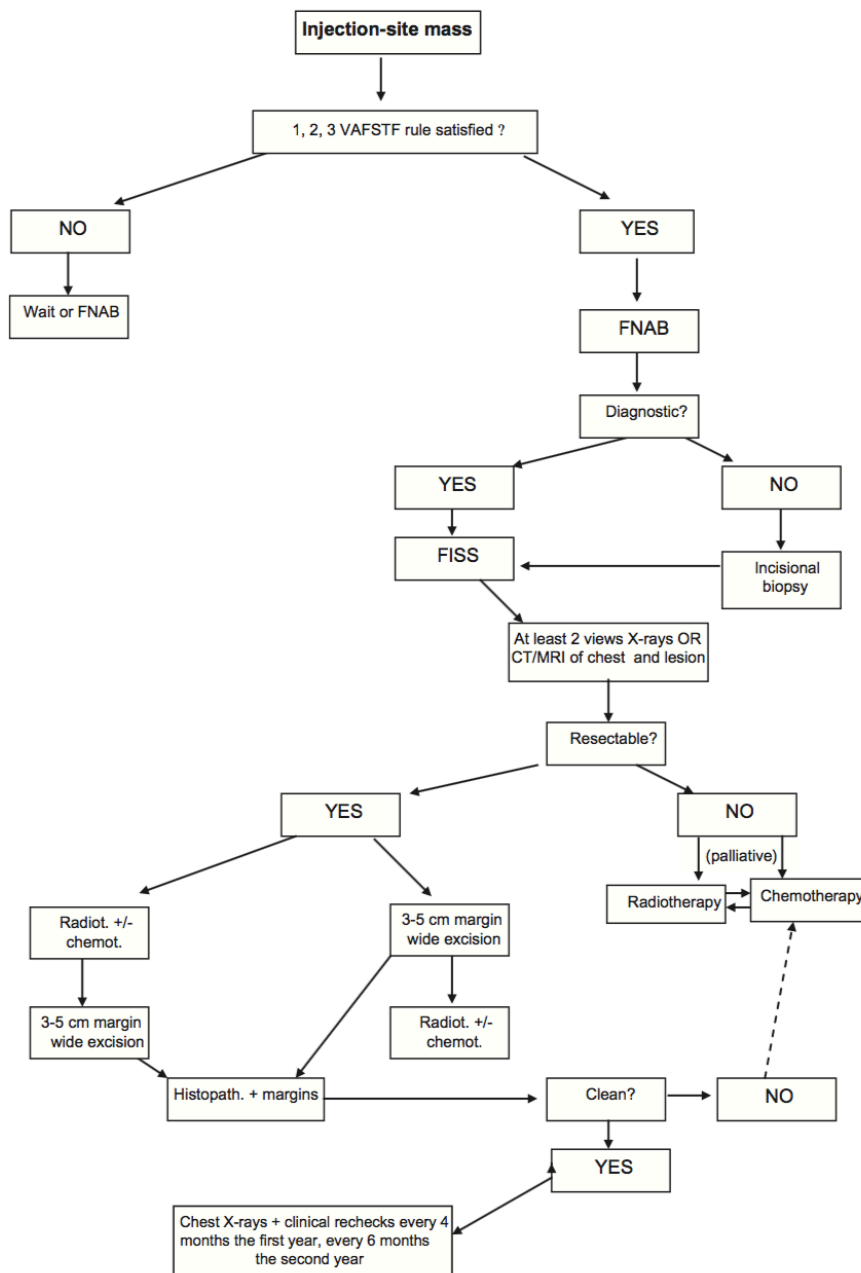
Van zodra FISS wordt gediagnostiseerd, is een algemeen bloed- en urineonderzoek noodzakelijk voor verdere staging, zodat men een algemeen beeld van de gezondheidstoestand van het dier bekomt. Screening van FeLV en FIV status wordt ook aangeraden (Séguin, 2002a ; Martano et al., 2011). Hoewel er op dit ogenblik geen associatie aangetroffen is tussen de virale status en tumorontwikkeling, kan het verloop van de aandoening wel gewijzigd worden door het compromitteren van het immuunsysteem (McEntee en Page, 2001). Regionale lymfeknopen kunnen beoordeeld worden via palpatie,

radiografie of echografie en cytologie waar dit mogelijk is. Metastasen komen voornamelijk voor in de longen, maar ook andere plaatsen zoals regionale lymfeklieren, mediastinum, pericardium, lever en bekken werden reeds gemeld (Séguin, 2002a). De staging wordt vervolledigd door middel van beeldvormingstechnieken, zoals drie orthogonale radiografieën van de thorax. Abnormaliteiten die op radiografie waargenomen kunnen worden zijn onder meer longmetastasen. Afhankelijk van de locatie van de tumor kan het nodig zijn om een abdominale echografie uit te voeren, om mogelijke metastasen in het abdomen uit te sluiten (Martano et al., 2011). Geavanceerde beeldvorming, zoals contrast CT of MRI van het letsel en van de thorax worden aanbevolen voor het verder onderzoek van de invasiviteit van de primaire massa en voor het opsporen van metastasen (Morrison en Starr, 2001). Feline injection-site sarcomas lijken groter te zijn bij presentatie dan niet-injectiesite sarcoma's, hoewel dit enerzijds te wijten kan zijn aan de moeilijkheid om deze subcutane massa's te palperen (bvb. ter hoogte van de interscapulaire regio), en anderzijds aan de meer agressievere aard van FISS. Palpatie van de tumor lijkt het volume eerder te onderschatten, zelfs wanneer deze zich in de subcutis bevindt en mobiel is. Deze tumoren hebben vaak uitlopers die zich uitstrekken naar de diepergelegen spieren (McEntee en Samii, 2000; Gobar en Kass, 2002). Typisch is dat het volume van de tumor veel groter is, vastgesteld met CT, tegenover het volume op palpatie. Dit benadrukt ook het belang van contrast CT. Na het toedienen van het contrastmedium, blijkt het vetweefsel dat de tumor omringt, doordrongen te zijn van kleine bloedvaten en zelfs metastasen (Travetti et al., 2013). Deze driedimensionale beeldvormingsmogelijkheden kunnen essentiële informatie weergeven voor een goede planning van de operatie (Morrison en Starr, 2001). Aanbevelingen met betrekking tot de behandeling van FISS werden regelmatig gewijzigd op basis van de CT-resultaten. Deze informatie kan de keuze voor de uiteindelijke therapie beïnvloeden. Deze technieken zijn momenteel wijdverspreid en de meest betrouwbare manier om tumoruitbreiding te evalueren (Martano et al., 2011). Daarnaast kunnen deze vormen van beeldvorming ook de doorslag geven in het plannen van bestralingstherapie. Zelfs patiënten die een eerdere chirurgische excisie ondergingen, kunnen baat hebben bij geavanceerde beeldvorming. Hiermee kan onder meer informatie bekomen worden over mogelijke metastasen, de omvang van het vorige chirurgische veld en de omgeving, wat opnieuw uitgesneden dient te worden of opgenomen dient te worden in het bestralingsveld (Séguin, 2002a).

De invasieve eigenschappen van vaccineeassocieerde sarcoma's zijn de grootste uitdaging bij het opstellen van een behandeling (Martano et al., 2011). Deze invasieve eigenschappen zijn meteen ook de reden dat een nauwkeurige opwerking noodzakelijk is alvorens een correct therapeutisch plan op te stellen. Ze bevinden zich vaak in gebieden waar de anatomie een agressieve chirurgische aanpak bemoeilijkt, zoals ter hoogte van de interscapulaire regio. Mede omwille van deze moeilijke volledige excisie, kennen vaccineeassocieerde sarcoma's een hoog percentage lokale recidieven (Davidson et al., 1997; Hershey et al., 2000).

5. Behandeling

Tot op heden is men er helaas nog niet in geslaagd om een effectieve behandeling voor FISS te vinden, al erkent men wel dat een multimodale aanpak tot betere resultaten leidt (Martano et al., 2011). Aangezien FISS lokaal invasieve tumoren zijn is een radicale behandeling vereist (Kirpensteijn, 2006). Chirurgie is hierbij de belangrijkste component (Séguin, 2002b). Volgens Davidson et al. (1997) is een ruime chirurgische excisie van de tumor zonder twijfel de meest effectieve therapie op dit ogenblik, al dan niet gepaard gaande met bijkomende behandelingen. Een multimodale therapie bestaande uit een ruime excisie, gecombineerd met bestralingstherapie, immunotherapie en/of chemotherapie leidt tot de beste resultaten (Martano et al., 2011).



Afbeelding 2: Opwerking van FISS (uit: Martano et al., 2011)

5.1 Chirurgische behandeling

Vooraleer tot chirurgische exisie over te gaan, is het aangewezen om een in oncologie bekwaamd dierenarts te raadplegen, om de therapeutische gevolgen van dit soort tumoren naar de eigenaar toe te communiceren (Kirpensteijn, 2006). Om de kans op volledige excisie zo groot mogelijk te maken, wordt een radicale chirurgische benadering sterk aangeraden (Séguin, 2002b). Séguin stelt dat men drie tot vijf cm marges van gezond weefsel lateraal aanhoudt en twee fascies onder de tumor gaat. Martano et al. (2011) daarentegen stelt dat men minimaal één fascie onder de tumor dient aan te houden. Als de tumor niet meer door één fascie van de scapula, processus spinosus of van het pelvis gesci of een hemipelvectomy uitgevoerd worden, samen met het verwijderen van de tumor (Hershey et al., 2000; McEntee en Page; 2001).

Na en-bloc excisie moeten de chirurgische marges gemarkeerd worden met kleurmerkers of hecht draad en moet het volledige weefselstaal aangeboden worden voor histopathologisch onderzoek, om zo de graad en marges van de tumor te kunnen evalueren (Séguin, 2002b ; Kirpensteijn, 2006). Eén van de belangrijkste redenen dat een hoog aantal recidieven gerapporteerd wordt, is te wijten aan een marginale of onvolledige excisie. Indien marges niet vrij zijn van tumorcellen, is multimodale therapie noodzakelijk (Kirpensteijn, 2006).

Katten die een agressieve chirurgie ondergaan, vertonen een langer tumorvrij interval dan katten die enkel een marginale excisie ondergaan (325 dagen versus 79 dagen) (Davidson et al., 1997). Er is ook een significant verschil op te merken tussen de tijd na de eerste chirurgie en het optreden van recidief tussen katten die een brede chirurgische excisie ondergaan en katten waarbij een marginale excisie toegepast wordt (419 dagen versus 66 dagen) (Hershey et al., 2000). De ziektevrije overlevingstijd na radicale chirurgie beslaat slechts zes maanden (Hendrick en Brooks, 1994).

5.2 Adjuvant therapie

5.2.1 Chirurgie in combinatie met bestralingstherapie

Jammer genoeg is chirurgie alleen vaak onvoldoende om de tumorcellen volledig te elimineren. Een aanvullende lokale therapie, zoals bestralingstherapie, is daarom aangewezen om een langer klinisch therapeutisch succes te bekomen. Indien postoperatieve bestralingstherapie deel uit maakt van het behandelplan, is het aangewezen om tijdens de vasculaire clips in het te bestralen gebied te plaatsen, zodat het chirurgische bed gemakkelijker geïdentificeerd kan worden en een exact stralingsveld kan worden bepaald (McEntee en Page, 2001). Hoe sneller men na een chirurgische ingreep bestralingstherapie kan toepassen, hoe langer het ziektevrij-interval en hoe meer de overlevingstijd bedraagt, al valt het niet meteen te achterhalen of dit enkel ligt aan de tijdsspanne waarin de bestraling na chirurgie opgestart werd (Séguin, 2002b).

Er heerst onzekerheid over de keuze tussen preoperatieve en postoperatieve bestraling. Het debat over wat de betere aanpak is blijft voorlopig nog open staan. Voor beiden zijn zowel voor- als nadelen te vinden. Postoperatieve bestralingstherapie verwijst naar geplande bestralingsreeksen na chirurgie. De radiotherapie wordt normaal gezien tien tot veertien dagen na chirurgie gestart maar kan in sommige gevallen zelfs al 24u na de operatie doorgaan (McLeod en Thrall, 1989). Bestralingstherapie induceert echter een dosisafhankelijke schade aan weefsels, waardoor ernstige weefselschade optreedt en er dus een negatieve invloed op de heling uitgeoefend wordt (Tibbs, 1997; Franz et al., 2008).

Preoperatieve bestraling verwijst naar bestralingstherapie voor het starten van een chirurgische ingreep. Bij preoperatieve bestraling minimaliseert men de kans op het verspreiden van metastasen tijdens de daaropvolgende chirurgie. De chirurgische ingreep bestaat ook in dit geval uit het verwijderen van de tumor in zijn geheel, in plaats van een afwachtende houding aan te nemen waarbij men kijkt of de bestraling effectief is in het controleren van de tumor (McLeod en Thrall, 1989). Indien preoperatieve bestraling toegediend wordt, raadt men aan om de chirurgie uit te stellen tot de effecten van de bestralingstherapie verdwenen zijn, om de negatieve effecten op de heling te verminderen (Tibbs, 1997; Franz et al., 2008). In cases waarbij men opteert voor preoperatieve bestralingstherapie wordt chirurgie toegepast drie tot vier weken na de bestralingstherapie (McLeod en Thrall, 1989). Vaak verloopt de chirurgie minder uitgebreid, omdat de tumor reeds kleiner werd door de preoperatieve bestraling. Mayer et al. (2009) stelt dat curatieve bestralingstherapie in combinatie met chirurgie effectief is in de strijd tegen FISS. In deze studie werd de overlevingstijd van katten na pre- en postoperatieve bestraling onderzocht. Er werden significant langere overlevingstijden bekomen voor katten die een postoperatieve bestralingstherapie ondergingen (705 dagen versus 310 dagen).

Ondanks het feit dat een radicale chirurgie, gecombineerd met bestralingstherapie, de meest efficiënte therapie voor FISS blijkt te zijn, moeten zowel de korte- als lange-termijn effecten van bestralingstherapie mee in overweging genomen worden. Op korte termijn ziet men na een reeks bestralingstherapieën voornamelijk huidveranderingen (bvb. erytheem, mucositis) en gastro-intestinale aandoeningen (bvb. braken, diarree) (Bentzen, 2006). Andere vroege bijwerkingen kunnen echter iatrogeen geïnduceerd worden, doordat de bestraling op een ongepaste manier werd uitgevoerd. Een voorbeeld hiervan kan zijn necrose van de huid door verlengde blootstelling of overdreven bestralingsdosissen. Bestralingstherapie zou hierom enkel door gekwalificeerde dierenartsen uitgevoerd mogen worden. Voorbeelden van lange termijn bijwerkingen zijn fibrose, atrofie, vasculaire schade en endocriene en groeigerelateerde effecten. Deze lange termijn bijwerkingen werden uitvoerig beschreven in humane geneeskunde, maar ze worden zelden beschreven in de diergeneeskunde. Een mogelijke oorzaak hiervoor is dat de lange termijneffecten meestal pas maanden tot jaren na de bestralingstherapie ontstaan en er hoogstwaarschijnlijk te weinig studies gebeuren naar de lange termijn gezondheidsstatus van deze dieren (Zabielska-Koczywas et al., 2017).

Een derde mogelijkheid om in bestralingstherapie te voorzien is de vorm van brachytherapie, oftewel inwendige bestraling. Hierbij wordt een bestralingsbron, zoals Iridium-192, ingeplant in het wondbed, aansluitend op de chirurgische verwijdering van de tumor (Rogers et al., 2000). Er werden minimale bijwerkingen gemeld na brachytherapie, wat erop kan wijzen dat dit één van de veiligste methoden van bestralingstherapie is (Zabielska-Koczywas et al., 2017).

5.2.2 Chemotherapie

Het effect van chemotherapie op FISS is voorlopig nog onduidelijk. Er werden reeds kleine successen geboekt met verschillende protocols, maar er is meer wetenschappelijk onderzoek nodig dat het routinematig gebruik van chemotherapie kan verantwoorden (Kirpensteijn, 2006). Chemotherapie beïnvloedt de overlevingstijd of het ziektevrij interval na chirurgie en bestralingstherapie niet (Cohen et al., 2001), maar kan wel leiden tot een langere tijd vooraleer recidief optreedt (Hahn et al., 2007). Een andere studie vergeleek multimodale therapie met doxorubicine, chirurgie en bestralingstherapie voor de behandeling van katten met FISS. Er werden geen duidelijke verschillen tussen beide behandelde groepen waargenomen (Bregazzi et al., 2001). De meest gerapporteerde

chemotherapeutische agentia, die naast doxorubicine mogelijk beloftevol kunnen zijn, zijn carboplatine, mitoxantrone, cyclofosfamide en vincristine (McEntee en Page, 2001).

Als adjuvant therapie kan chemotherapie een rol spelen in de multimodale aanpak van injectiesite sarcoma's. Het gebruik van verschillende protocols heeft geresulteerd in een aantal gedeeltelijke en soms zelfs complete responses (McEntee en Page, 2001). Wanneer chemotherapie ingeschakeld wordt in preoperatieve omstandigheden, kan de tumorgrootte verkleinen, waardoor chirurgische resectie eenvoudiger wordt. Doxorubicine wordt aanschouwd als de keuze bij uitstek voor katten die in aanmerking komen voor adjuvante chemotherapie. Chemotherapie kan ook gebruikt worden als stralingssensibilisator (Séguin, 2002a). Een stralingssensibilisator is een agens dat tumorcellen gevoeliger maakt aan bestralingstherapie.

Een studie van Barber et al. (2000) bekeek de invloed van doxorubicine als solo-therapie in twaalf niet-reseceerbare FISS. Ondanks een eerste reductie van meer dan 50% in tumorvolume bij de helft van de dieren, was de respons helaas slechts tijdelijk en vertoonden alle katten later progressieve ziekte. De mediane overlevingstermijn was echter significant langer (388 versus 93 dagen (Poirier et al., 2002)) voor katten die reageerden op de therapie, dan voor deze waarbij de therapie niet aansloeg (Martano et al., 2011)).

Poirier et al. (2002) toonde aan dat liposoomgecapsuleerd doxorubicine gelijkaardige resultaten geeft als doxorubicine, maar dit gaat gepaard met meerdere bijwerkingen (Martano et al., 2011). Beiden zijn effectief in een multimodale behandeling van FISS. Katten die met één van beide behandeld werden, vertoonden een langer ziektevrij interval dan katten die enkel chirurgie ondergingen (388 dagen versus 93 dagen).

Andere positieve effecten van chemotherapie werden ook gemeld door Kobayashi et al. (2002), die de invloed van carboplatine en andere chemotherapeutica onderzocht. Er werd geen significant verband ontdekt tussen het toedienen van chemotherapie type, al leek carboplatine beter te scoren dan andere behandelingsgroepen. Carboplatine, ingezet in combinatie met preoperatieve bestralingstherapie en volledige chirurgische excisie, verkreeg zeer goede resultaten.

Andere mogelijke protocols die ingezet worden in de behandeling van FISS zijn terug te vinden in onderstaande tabel (tabel 2). Het derde protocol wordt ingezet als een onderhoudsprotocol, dat gedurende 6 tot 9 maanden na de initiële start van de behandeling wordt verder gezet (Hahn, 2002).

Tabel 2: Protocols voor de behandeling van FISS (uit: Hahn, 2002).

Protocol	Weken																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1	M	P	P	M	P	P	M	P	P	M	P	P	M	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
2	V	C	A		V	C	A		V		C		V		MT		V		C		V		MT		A
3	V		C		V		C		V		C		V		C		V		C		V		C		V

Legende

- A Adriamycine
- C Cytosan
- P Piroxicam
- M Mitoxantrone
- MT Methotrexaat
- V Vincristine

5.2.3 Immunotherapie

Immunotherapie heeft tot nog toe relatief weinig aandacht gekregen in de behandeling van FISS. Eén studie beoordeelde het effect op het gebruik van xenogene cellen die humaan interleukine-2 (IL-2) secreteerden bij katten met FISS (Quintin-Colonna, 1996). De xenogene cellen werden geïnfilteerd op het moment van de chirurgische excisie en bij de implantatie van iridium-192 voor brachytherapie. De infiltratie werd verschillende keren herhaald gedurende een periode van twee maanden. Van de zestien katten die op deze manier behandeld werden, vertoonden er slechts twee recidieven. Drie katten ontwikkelden metastasen gedurende een mediane overlevingstijd van zestien maanden. Bij een andere groep van zestien katten die geen xenogene cellen toegediend kregen, maar wel chirurgie en brachytherapie, vertoonden elf katten recidieven met een mediane overlevingstijd van acht maanden (Kirpensteijn, 2006). In een andere studie werd een groep katten met recidiverende spontane fibrosarcoma's ofwel behandeld met de kanariepokkenvirus vector ALVAC, ofwel met genetisch geattenuerde koepokkenvirus vector NYVAC-based recombinanten die feliene of humane IL-2 uitdrukten. Katten die NYVAC-humane IL-2 en ALVAC-feliene IL-2 ontvingen, toonden minder recidieven dan controlegroepen die geen immunotherapie kregen na chirurgie en bestralingstherapie (Jourdiere et al., 2003). Met deze aanpak dringt het vector virus de cellen binnen in de nabijheid van de injectie. Deze cellen produceren dan IL-2, wat aanleiding geeft tot een lokale antitumorale immuunrespons (Saba, 2017). Immunotherapie (al dan niet door middel van genetherapie) kan dus een belangrijke rol gaan spelen in de toekomstige behandeling van FISS (Kirpensteijn, 2006).

5.2.4 Tyrosine Kinase inhibitoren

Tyrosine kinase inhibitoren zijn relatief nieuwe medicijnen die worden geëvalueerd voor de behandeling van vele tumoren in de diergeneeskunde. Er zijn slechts enkele studies over het gebruik van tyrosine kinase inhibitoren bij katten (Holtermann et al., 2017). In een fase II studie werd gekeken naar het antitumorale effect van ifosfamide tegen FISS, maar de nefrotoxische effecten van deze medicatie maken het ongeschikt voor routinematige toediening aan katten (Rassnick et al., 2006). Imatinib mesylaat, een andere tyrosine kinase inhibitor, kan de PDGF/PDGF-receptor signalerings pathway effectief blokkeren in FISS cellijnen en kan de groei van FISS in een muizenmodel remmen (Katayama et al., 2004).

De tyrosine kinase inhibitor toceranib fosfaat is momenteel gecenceerd voor het gebruik bij caniene mastcel tumoren. Toceranib fosfaat, ook gekend als Palladia® (Zoetis) is een selectieve inhibitor van de tyrosine kinase activiteit van verschillende leden van de split kinase receptor tyrosine kinase familie zoals PDGFR, VEGFR en Kit. Voorlopig zijn er slechts enkele en voornamelijk in vitro rapporten beschikbaar over het gebruik van tyrosine kinase inhibitoren toegepast op feliene neoplasieën. Het doel van een prospectieve studie, uitgevoerd door Holtermann (2016), was om het gebruik van toceranib fosfaat in de behandeling van FISS te onderzoeken. Voor dit onderzoek werden achttien katten met niet-resecteerbare FISS behandeld met toceranib, maar was er geen klinische respons meetbaar. Mogelijks was dit te wijten aan een verzwakte receptorbinding van het geneesmiddel of aan onvoldoende concentratie van het geneesmiddel in het bloed. Lawrence et al., (2011) speculeerde reeds dat de helft van de minimaal remmende concentratie (IC₅₀) van de tyrosine kinase inhibitor masitinib, ingezet bij de behandeling van FISS, te toxisch was voor katten. Dit kan erop wijzen dat de dosis toceranib in de studie van Holtermann et al. (2017) te laag was om effectief te kunnen zijn.

5.3 Palliatieve therapie

Er zijn verscheidene redenen te bedenken waarom een eigenaar beslist om voor palliatieve therapie te kiezen, maar de voornaamste reden is een kleine, doch kwalitatieve tijds winst met het dier. Bij een aantal patiënten kan palliatieve therapie er voor zorgen dat de levenskwaliteit nog een tijdlang behouden blijft zonder dat het dier klinische symptomen of pijn hoeft te vertonen. Indien een eigenaar opteert voor palliatieve therapie in plaats van curatieve therapie, kan bestralingstherapie of chemotherapie wel als op zichzelf staande behandeling ingezet worden. Bestralingstherapie als solotherapie wordt echter niet als een geschikte behandeling gezien voor dit soort tumoren. (Séguin, 2002b). Net zoals voor bestralingstherapie geldt, kan ook chemotherapie niet ingezet worden als solotherapie in curatieve opzet, maar kan het wel ingezet worden in palliatieve omstandigheden (Kirpensteijn, 2006).

5.4 Opvolging

Dieren die behandeld werden voor FISS moeten van dichtbij opgevolgd worden om lokale recidieven op te sporen. Er moet maandelijks een klinisch onderzoek uitgevoerd worden gedurende de eerste drie maanden. Daarna wordt aangeraden om gedurende het eerste jaar minimaal driemaandelijks op controle te komen. Na het eerste jaar worden controles om de 3 tot 6 maanden als voldoende beschouwd. Van zodra er indicaties voor gevonden worden op het klinische onderzoek, moeten bijkomende diagnostische maatregelen genomen worden (Seguin, 2002).

5. Prognose

Pogingen tot een marginale excisie van de tumor leiden zelden tot genezing en in een later stadium zelfs tot lokale recidieven, vaak gevolgd door een tweede en moeilijker chirurgie. Zelfs pogingen met wijde chirurgische marges zijn vaak onvolledig en resulteren in een recidiefpercentage van 30 tot zelfs 70 (Cohen et al., 2001; McEntee en Page, 2001).

Zelfs wanneer een histologisch verslag aangeeft dat de chirurgische marges vrij van tumorcellen zijn, treedt er toch tot zelfs 50% lokale recidief op. Toch hebben katten waarbij bij de eerste poging een agressieve excisie toegepast werd een langer tumorvrij interval en langere overlevingstijd dan wanneer marginale excisie toegepast werd (McEntee en Page, 2001). Vrije chirurgische marges is de enige prognostische factor voor het succes van de behandeling, alhoewel dit geen voorspellende factor is voor ontwikkelen van lokale recidieven en overlevingstijd (Cronin et al., 1998). Desondanks het hoge risico op lokale recidieven is één van de belangrijkste factoren in de behandeling het bekomen van vrije chirurgische marges (Giudice et al., 2010).

Complete chirurgische excisie is dus van ongekend belang voor het slagen van de therapie. Daarom moet een agressieve chirurgie toegepast worden, ongeacht of er ook bestralingstherapie aan toegevoegd wordt. Omgekeerd is er ook enig bewijs dat een extreem agressieve resectie, waarbij marges tot vijf cm lateraal en twee fascies diep worden genomen, voldoende zouden kunnen zijn als enige behandeling bij FISS. Bij dit aandeel van katten zou bestralingstherapie dus vermeden kunnen worden (Séguin, 2002).

Daarnaast moet een eigenaar ook geïnformeerd worden over mogelijke complicaties die na chirurgie kunnen ontstaan. Een aantal kleine complicaties, zoals chronische constipatie en pneumonie, kunnen relatief eenvoudig via medicamenteuze behandeling aangepakt worden. Grotere complicaties, zoals bijvoorbeeld wonddehiscentie, vereisen een tweede chirurgische ingreep en intensieve postoperatieve zorg (Zabielska-Koczywas et al., 2017).

6. Profylaxis

Indien ontstekingsreacties door bijvoorbeeld FeLV en rabiësvaccinaties beschouwd worden als een noodzakelijk antecedent voor de ontwikkeling van sarcoma's in gevoelige katten, lijkt het logisch dat er maatregelen ingesteld moeten worden die trachten om postvaccinale ontstekingsreacties te verminderen. Tot dus ver faalden epidemiologische studies om specifieke merken van FeLV of rabiësvaccins (en dus de bijbehorende adjuvantia), die een verhoogd risico hebben op de ontwikkeling van FISS, te identificeren. Dit kan te wijten zijn aan de lage prevalentie van FISS, aan het groot aantal verschillende merken van FeLV en rabiësvaccins die beschikbaar zijn of aan andere factoren die geassocieerd zijn met retrospectieve studies (Macy en Hendrick, 1996).

Zoals reeds eerder aangehaald werd, is het adjuvans de component die het meest geassocieerd wordt met lokale postvaccinale ontsteking (Vanselow, 1987). Adjuvantia worden in vele, maar niet in alle geïnactiveerde kattenvaccins gebruikt. Aluminium wordt onder de vorm van aluminiumhydroxide of aluminiumfosfaat in een aantal FeLV en rabiësvaccins gebruikt. Omdat aluminium geïdentificeerd werd in postvaccinale granuloma's en in sommige FISS die zich ontwikkelden op vaccinatieplaatsen, werd het aanschouwd als een mogelijke oorzaak van tumorontwikkeling (Hendrick et al., 1992). Het is echter mogelijk dat aluminium enkel een marker van een voorgaande vaccinatie is en dat andere vaccincomponenten inflammatie veroorzaken of het ontstekingsproces verergeren, wat resulteert in FISS (Macy en Hendrick, 1996).

De volgende preventieve maatregelen kan men in acht nemen bij het vaccineren van katten. Eerst en vooral moeten de vaccinatieplaats en dosis nauwkeurig worden genoteerd in het dossier van de kat (Morrison en Starr, 2001). Deze documentatie (net zoals fabrikant en lot- en serienummer van het gebruikte vaccin) is belangrijk indien een bijwerking optreedt (Hauck, 2003). Daarnaast is het belangrijk dat de plaats van injecteren in een gemakkelijk te bereiken chirurgisch vlak ligt en wordt de interscapulaire regio best vermeden. Een geschikte injectieplaats vanuit chirurgisch oogpunt is bijvoorbeeld de subcutis van de buikwand, aangezien dit ver weg gelegen is van thorax en wervelkolom. Locaties zoals het distale deel van de staart en het distale deel van het lidmaat worden dan wel aanbevolen door de VAFSTF, maar dit zijn vaak moeilijke plaatsen om een subcutane injectie te plaatsen (Kirpensteijn, 2006). De logica hierachter is dat pootamputaties een betere kans op tumorcontrole hebben dan tumorresecties elders op het lichaam (McNiel, 2001). Een achterpootamputatie geeft een hogere kans op genezing dan chirurgie in de interscapulaire regio, omdat er ruimere marges genomen kunnen worden. In sommige cases echter geeft zelfs amputatie, hemipelvectomy of beiden geen genezing (Séguin, 2002b). Na het injecteren van vaccins of andere producten moeten alle mogelijke massa's of ontstekingsreacties nauwlettend opgevolgd worden. De huidige richtlijnen van de VAFSTF raden een agressieve chirurgische excisie van massa's aan, indien ze voldoen aan de 3-2-1 VAFSTF regel (Morrison en Starr, 2001). Een vervolgstudie weerlegde echter dit laatste advies en pleit voor het verwijderen van postvaccinale granuloma's enkel indien ze maligne gedrag vertonen en wanneer ze langer dan vier maanden persisteren (Gobar en Kass, 2002). Gezien het bestaande bewijs dat inflammatie tot FISS kan leiden bij sommige katten, lijkt het verstandig om granulomen op injectieplaatsen chirurgisch te verwijderen (Séguin, 2002a). Langs de andere kant komen fibrosarcoma's meer voor op plaatsen van chirurgie. Dit roept vragen op omtrent het nut van het chirurgisch verwijderen van vaccinreacties (Séguin, 2002a). Volgens Séguin (2002a) is marginale excisie van granulomen voldoende.

De VAFSTF beveelt ook op regelmatige basis follow-up onderzoeken aan na behandeling. De dieren zouden minimaal elke drie maanden gecontroleerd moeten worden, gedurende het eerste jaar na diagnosestelling (Morrison en Starr, 2001). De relatief lange periode tussen het verwijderen van de tumor en de kans op het ontstaan van mogelijke recidiven kan echter een langere follow-up periode vereisen (Kirpensteijn, 2006).

Om beter te begrijpen welke mogelijke stoffen bij de vorming van FISS betrokken zijn, stelde de VAFSTF richtlijnen op die dierenartsen kunnen gebruiken bij het toedienen van vaccinaties (Martano et al., 2011). Zo wordt het vaccin tegen FeLV preferentieel zo distaal mogelijk op de linkerachterpoot geplaatst. Rabiesvaccins worden zo distaal mogelijk op de rechterachterpoot geplaatst en alle andere vaccins worden ter hoogte van de rechterschouder geplaatst (Morrison en Starr, 2001). Het mixen van vaccinaties wordt sterk ontmoedigd (Hauck, 2003), net als het toedienen van verschillende injecties op dezelfde plaats (Macy en Hendrick, 1996). Het zo distaal mogelijk toedienen van vaccins op de ledematen helpt bij de vroege detectie van vaccingeassocieerde sarcoma's en vergroot de kans op een volledige resectie (Morrison en Starr, 2001). Meerdere gelijktijdige injecties toedienen op dezelfde plaats wordt geassocieerd met een toegenomen risico op tumoren. Daarom beveelt de VAFSTF aan dat dierenartsen zich ervan weerhouden om alle vaccins op dezelfde anatomische locatie toe te dienen (McNiel, 2001). Jammer genoeg ontstaan nog steeds FISS op plaatsen die niet geadviseerd werden door de VAFSTF en deze zijn vaak moeilijk te genezen met chirurgie en bestralingstherapie. Wanneer dierenartsen gevolg zouden geven aan de aanbevelingen van de VAFSTF, zou het hen helpen om een correlatie te kunnen maken tussen een toegediende vaccinatie en een mogelijke daaropvolgende tumorontwikkeling (Hauck, 2003).

Het merendeel van deze richtlijnen pleit daarnaast voor het afstemmen van het vaccinatieprotocol aan de individuele patiënt. Er wordt geen 'one dose fits all' beleid ondersteund (Morrison en Starr, 2001; O'Rourke, 2004). Deze doordachte vaccinatieprotocollen vormen op zich een relatief eenvoudige aanpak die men kan integreren in de zorg voor katten. Hierbij beslist men om katten niet te vaccineren tegen bepaalde aandoeningen, indien ze weinig tot geen risico lopen op deze bepaalde ziekten. Katten afkomstig uit gezinnen waarin slechts één kat gehouden wordt en die strikt binnen leven, worden bijvoorbeeld niet blootgesteld aan het risico op FeLV. Enkel katten die buiten komen of katten die in een groep gehouden worden zouden hier tegen gevaccineerd moeten worden (McNiel, 2001).

Momenteel wordt ook het gebruik van antilichaamtiters sterk geëvalueerd, om te bepalen of er nood is aan boostervaccinaties (Lappin et al., 2002). Traditioneel raadt men jaarlijkse boosters aan voor de meeste vaccins bij katten. Indien er bij de ontwikkeling van vaccins geen immuniteitsstudie werd uitgevoerd, vereist het USDA-APHIS dat vaccinlabels een aanbeveling voor jaarlijkse hervaccinatie op het etiket vermelden (Morrison en Starr, 2001). Dankzij immuniteitsstudies ontdekte men dat de immuniteitsduur voor een enkelvoudig, commercieel beschikbaar geïnactiveerde, adjuvante combinatie van panleukopenie, herpes- en calicivirus groter is dan zeven jaar, met persisterende antilichamen tegen al deze virussen voor langer dan drie jaar (Scott en Geissinger, 1997). Het CVMP stelt voor dat er per individuele kat een risico-baten analyse opgesteld wordt. Daarnaast wordt aanbevolen dat dierenartsen de eigenaars op de risico's van vaccinaties zouden wijzen (Kirpensteijn, 2006).

7. Discussie

Tumoren vormen bij gezelschapsdieren één van de voornaamste doodsoorzaken. Het komt voornamelijk voor bij dieren van middelbare leeftijd en ouder. Bestaande mogelijkheden om een groot aantal aandoeningen te controleren, voeding te optimaliseren en een goede preventieve diergeneeskunde uit te voeren, resulteert er in dat gezelschapsdieren langer leven. Dit gaat helaas gepaard met het feit dat de incidentie van tumoren ook toeneemt. Voor veel mensen is hun huisdier een deel van de familie. De beslissing die ze maken om het dier te behandelen, wordt genomen met de beste intenties voor het dier in het achterhoofd. Dit zorgt ervoor dat voor dierenartsen een belangrijke taak weggelegd is wat betreft het informeren van deze eigenaars omtrent de aandoening, maar daarbij mag de band tussen baasje en huisdier niet uit het oog verloren worden.

Feline injection-site sarcomas vormen op verschillende niveau's een belangrijke uitdaging voor dierenartsen: ze worden iatrogen geïnduceerd, zijn moeilijk te behandelen en mogelijks zelfs te voorkomen. Het is een probleem dat niet uit zichzelf verdwijnt. Daarom is het belangrijk dat dierenartsen een actieve rol opnemen in de preventie, het monitoren en het ontwikkelen van behandelingsopties voor FISS (Hauck, 2003). In het verleden werden reeds een aantal maatregelen voorgesteld om het aantal FISS bij katten in te perken. Ondermeer door de VAFSTF en CVMP werden reeds verschillende richtlijnen gepubliceerd. In de Verenigde Staten en Canada publiceerde de VAFSTF aanbevelingen met betrekking tot de correcte vaccinatieplaats en bood ze richtlijnen aan voor het management van ontstekingsreacties na injecties en FISS. De suggesties die de VAFSTF geeft met betrekking tot verschillende plaatsen voor vaccinaties werden echter niet overgenomen door het CVMP (Kirpensteijn, 2006), wat wijst op een verschillende benaderingswijze in Europa. Een vraag die hier zeker gesteld mag worden, is of het niet noodzakelijk zou zijn om jonge dierenartsen op te leiden en meteen dezelfde aanbevelingen aan te leren? Op deze manier zou het mogelijk zijn om ook binnen Europa conclusies te trekken over de incidentie van FISS. Daarnaast wordt op deze manier veel leed voorkomen wanneer een chirurgische excisie nodig blijkt te zijn. Door van bij de start de juiste technieken te leren om bvb. zo distaal mogelijk op het lidmaat of de staart te injecteren, zal een chirurgische verwijdering van de tumor veel eenvoudiger zijn. Hoewel poot- en staartamputaties relatief makkelijk uit te voeren zijn voor een geoefend dierenarts, is het voor een eigenaar mentaal moeilijk te bevatten dat een dierenarts op de extremiteiten vaccineert, met het oog op een latere (mogelijke) amputatie.

Wanneer FISS vastgesteld wordt, wordt in de huidige aanbevelingen radicale chirurgische excisie in combinatie met bestralingstherapie aangeraden om de overlevingstijd te verlengen. Daarnaast wordt het belangrijk om ook niet-chirurgische behandelingsopties en managementopties te zoeken om de gevolgen van chirurgisch ingrijpen te beperken. Hier moet meer onderzoek naar gevoerd worden.

Martano et al. (2011) oppert dat het interessant zou zijn om na te gaan of de incidentie van FISS gedaald is sinds de VAFSTF in 2005 adviseerde om enkel die dieren te vaccineren die aan risico's blootgesteld zijn. Elk individu zou niet meer dan hoogst noodzakelijk gevaccineerd mogen worden én er zou enkel gevaccineerd mogen worden tegen infectieuze agentia waarbij wel degelijk een realistisch risico aan blootstelling en daaropvolgende ziekte bestaat voor individuen. Voor een aantal vaccins zou de duur van de immuniteit mogelijks langer bedragen dan wat opgegeven wordt door de fabrikant van het vaccin. Daardoor suggereren andere auteurs dan eerder aangehaald dat vaccinatie elke drie jaar een veilig vaccinatie-interval is (Martano et al., 2011). Morrisson en Starr (2001) pleitten er eerder reeds voor om vaccinaties te beschouwen als een medische ingreep, die enkel toegepast

zou mogen worden na een voorzichtige beoordeling van de noden van de patiënt, eerder dan als een automatische handeling die gedicteerd wordt door de kalender. Ook verscheidene organisaties zoals de AAFP concludeerden reeds dat jaarlijkse hervaccinatie niet altijd nodig is en daarenboven het risico op ontwikkeling van FISS op vaccinatieplaatsen doen toenemen (Morrison en Starr, 2001). Vaccinatie is echter kritisch in het management van zowel dierlijke als publieke gezondheid. Daarom is het absoluut niet wenselijk om vaccinatieprogramma's volledig te staken, maar tracht men overvaccinatie te vermijden (McNiel, 2001). Gezien het huidige sociale mediaklimaat, waar tegenkanting ontstaat tegen het vaccineren van huisdieren en waar men kritisch naar de handelingen van dierenartsen kijkt, is het absoluut noodzakelijk dat eigenaars goed geïnformeerd worden wat betreft de voor- en nadelen van vaccinatie en de mogelijke risico's die hierbij komen kijken. Gezien verschillende auteurs er op wijzen om katten niet zomaar te overvaccineren, is het misschien wel aangewezen om katten vaker te controleren op antistoffen in het bloed? Deze zogenaamde titerbepalingen winnen de laatste jaren aan populariteit, mede dankzij een groot aantal voorstanders op verschillende publieke fora. Het is belangrijk te weten dat deze titerbepalingen vaccinaties echter niet uitsluiten.

Voor andere geneesmiddelen, die toegediend worden via subcutane of intramusculaire injectie, zou het gebruik beperkt moeten worden. Voorkeursplaatsen voor toediening zijn ook hier het distale deel van de ledematen of het laterale deel van de lichaamswand (en dus weg van de wervelkolom) (Martano et al., 2011). Zowel subcutane als intramusculaire toediening kan een lokale ontstekingsreactie veroorzaken en bijgevolg ontaarden in de ontwikkeling van FISS. Subcutane toediening heeft echter de voorkeur boven intramusculaire toediening, omdat vaccingeassocieerde sarcoma's die zich subcutaan ontwikkelen, sneller voelbaar zijn en dus ook eerder gediagnosticeerd zullen worden in het verloop van de ziekte. Elke dierenarts en kateigenaar moet het relatieve risico op ziekte bepalen voor individuele katten en gebaseerd hierop een aangepaste beslissing wat betreft vaccinaties nemen (Morrison en Starr, 2001).

Genetische screening voor FISS-gevoelige katten is op dit ogenblik nog niet beschikbaar. Van zodra er een genetische link bij FISS katten vastgesteld kan worden, zou men verder onderzoek moeten doen naar het ontwikkelen van een dergelijk programma (Kirpensteijn, 2006). Deze concrete mechanismen zijn tot op heden echter nog niet opgeklaard (AbdelMageed et al., 2018).

Veel geïnactiveerde vaccins bevatten aluminiumhydroxide als adjuvans. In gezelschapsdieren zoals honden en katten, worden deze vaccins vaak subcutaan toegediend. Kan dit aluminium materiaal zich gedragen als een vreemd voorwerp carcinogeen in de kat? Volgens Woodward (2011) is hier enig bewijs voor. In een poging om het aantal FISS te reduceren, dient men de gebruikte adjuvantia aan grondige onderzoeken te onderwerpen en mogelijks veiligere alternatieven te zoeken. Veterinaire vaccins worden onderworpen aan uitgebreide veiligheidstesten vooraleer ze geautoriseerd worden, maar toch is vaccinatie niet zonder risico's bij mensen en dieren, alhoewel de risico's verbonden aan het vaccineren en de incidentie van FISS eerder laag zijn.

Volgens AbdelMageed et al. (2018) zijn er echter nog prangende vragen rond de hypothese dat ontsteking verantwoordelijk zou zijn voor de ontwikkeling van FISS. De mogelijkheden om een volledige, accurate en levenslange geschiedenis van katten met FISS te verkrijgen, maakt het vaak moeilijk om te beweren dat bepaalde vaccins nooit werden toegediend aan een kat. Bovendien zijn de specifieke inflammatoire processen die betrokken zijn in de ontwikkeling van FISS nog steeds niet opgehelderd. Gezien de huidige stand van zaken is

het moeilijk om preventieve maatregelen te bieden die verder gaan dan enkel het vermijden van ontstekingsreacties.

Gedurende de laatste jaren werd veel bijgeleerd over FISS en de unieke eigenschappen van deze tumor. Er is nog steeds veel te leren, maar zoals steeds is preventie beter dan genezen. Een aantal waardevolle tips kunnen toegepast worden in de algemene omgang met katten, om op deze manier de incidentie van deze tumor te doen dalen. Deze aandoening heeft een niet te onderschatten mentale impact op de eigenaars, omdat het hand in hand gaat met verantwoordelijk houden van huisdieren, zoals geregelde vaccinatie tegen ziekte. Indien men met een gedegen oplossing voor dit probleem wil komen, zullen dierenartsen, farmaceutische industrie en eigenaars samen moeten werken. Aangezien op dit ogenblik nog niet alle antwoorden gekend zijn, is het belangrijk om een aantal maatregelen in acht te nemen, zoals het vaccineren volgens de regels van de VAFSTF. Indien tumoren zich ontwikkelen, is chirurgische behandeling het meest aangewezen. Ook het gebruik van vaccins zonder adjuvantia dient overwogen te worden, net zoals de frequentie waarmee gevaccineerd wordt. Daarnaast dienen ook andere subcutane en intramusculaire injecties met de nodige voorzichtigheid bij katten toegediend te worden. Aangezien het om injectieplaats geassocieerde tumoren gaat, is het belangrijk om injecties te minimaliseren en toe te dienen op plaatsen waarop radicale chirurgie mogelijk is, zoals op extremiteiten.

8. Referentielijst

1. AbdelMageed, M.A., Foltopoulou, P., McNiell, E.A., 2018. Feline vaccine-associated sarcomagenesis: Is there an inflammation-independent role for aluminium? *Veterinary and Comparative Oncology* 16(1), 130–143
2. Anthony, J.A., Childs, J.E., Glass, G.E., Korch, G.W., Ross, L., Grigor, J.K., 1990. Land use associations and changes in population indices of urban raccoons during a rabies epizootic. *The Journal of Wildlife Diseases* 26(2), 170-179.
3. Banerji, N., Kanjilal, S., 2006. Somatic alterations of the p53 tumor suppressor gene in vaccine-associated feline sarcoma. *American Journal of Veterinary Research* 67(10), 1766 –1772.
4. Barber, L.G., Sorenmo, K.U., Cronin, K.L., Shofer, F.S., 2000. Combined doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for nonresectable feline fibrosarcoma. *Journal of the American Animal Hospital Association* 36(5), 416-421.
5. Bentzen, S.M., 2006. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nature Reviews Cancer* 6, 702-713.
6. Buracco, P., Martano, M., Morello, E., Ratto, A., 2002. Vaccine-associated-like Fibrosarcoma at the Site of a Deep Nonabsorbable Suture in a Cat. *The Veterinary Journal* 163(1), 105-107.
7. Burton, G., Mason, K.V., 1997. Do postvaccinal sarcomas occur in Australian cats? *Australian Veterinary Journal* 75(2), 102–106.
8. Ciekot, P., Powers, B., Withrow, S.J., Straw, R.C., Ogilvie, G.K., LaRue, S.M., 1994. Histologically low-grade, yet biologically high-grade, fibrosarcoma of the mandible and maxilla in dogs: 25 cases (1982–1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 204(4), 610-615.
9. Cohen, M., Wright, J.C., Brawner, W.R., Smith, A.N., Henderson, R., Behrend, E.N., 2001. Use of surgery and electron beam irradiation, with or without chemotherapy, for treatment of vaccine-associated sarcomas in cats: 78 cases (1996–2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 219(11), 1582-1589.
10. 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.
11. Coyne, M. J., Reeves, N. C., Rosen, D. K., 1997. Estimated prevalence of injection-site sarcomas in cats during 1992. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 210(2), 249-251.
12. Cronin, K., Page, R.L., Sponick, 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.
13. Daly, M.K., Saba, C.F., Crochik, S.S., Howerth, E.W., Kosarek, C.E., Cornell, K.K., Roberts, R.E., Northrup, N.C., 2008. Fibrosarcoma adjacent to the site of microchip implantation in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10(2), 202-205.
14. Davidson, E.B., Gregory, C.R., Kass, P.H., 1997. Surgical Excision of Soft Tissue Fibrosarcomas in Cats. *Veterinary Surgery* 26(4), 265–269.
15. Deim, Z., Palmay, N., Cserni, G., 2008. Feline vaccine-associated fibrosarcoma induced by aluminium compound in two cats: short communication. *Acta Veterinaria Hungarica* 56(1), 111-116.
16. Doddy, F.D., Glickman, L.T., Glickman, N.W., Janovitz, E.B., 1996. Feline Fibrosarcomas at Vaccination Sites and Non-Vaccination Sites. *Journal of Comparative Pathology* 114(2), 165–174.

17. Edelman, R., 1997. Adjuvants for the future. In: Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, Cobon GS, eds. *New Generation Vaccines*. 2nd ed. New York, NY: Marcel Dekker, 173-192.
18. Ellis, J.A., Jackson, M.L., Bartsch, R.C., McGill, L.G., Martin, K.M., Trask, B.R., Haines, D.M., 1996. Use of immunohistochemistry and polymerase chain reaction for detection of oncornaviruses in formalin-fixed, paraffin-embedded fibrosarcomas from cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209(4), 767-771.
19. Eng, T.R., Fishbein, D.B., 1990. Epidemiologic factors, clinical findings, and vaccination status of rabies in cats and dogs in the United States in 1988. National Study Group on Rabies. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 197(2), 201-209.
20. Esplin, D.G., Campbell, R., 1995. Widespread metastasis of a fibrosarcoma associated with vaccination site in a cat. *Feline Practice* 23, 6.
21. Esplin, D.G., Jaffe, M.H., McGill, L.D., 1996. Metastasizing liposarcoma associated with a vaccination site in a cat. *Feline Practice* 24, 3.
22. Esplin, D.G., Bigelow, M., McGill, L.D., et al., 1999. Fibrosarcoma at the site of a lufenuron injection in a cat. *Veterinary Cancer Society Newsletter* 23, 8–9.
23. Ford, R., 2013. Feline injection-site sarcoma: then & now. *Today's Veterinary Practice*, 54-57.
24. Franz, M.G., Robson, M.C., Steed, D.L., Barbul, A., Brem, H., Cooper, D.M., Leaper, D., Milner, S.M., Payne, W.G., Wachtel, T.L., et al., 2008. Guidelines to aid healing of acute wounds by decreasing impediments of healing. *Wound Repair and Regeneration* 16(6), 723-748.
25. Gagnon, A., 2000. Drug injection-associated fibrosarcoma in a cat. *Feline Practice* 28(2), 18-21.
26. Giudice, C., Stefanello, D., Sala, M., Cantatore, M., Russo, F., Romussi, S., Travetti, O., Di Giancamillo, Grieco, V., 2010. Feline injection-site sarcoma: Recurrence, tumour grading and surgical margin status evaluated using the three-dimensional histological technique. *The Veterinary Journal* 186(1), 84–88.
27. Gobar, G.M., Kass, P.H., 2002. World Wide Web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220(10), 1477–1482.
28. Guillard, O., Fauconneau, B., Pineau, A., Marraud, A., Bellocq, J-PP., 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.
29. Hahn, K.A., Endicott, M.M., King, G.K., Harris-King, F.D., 2007. Evaluation of radiotherapy alone or in combination with doxorubicin chemotherapy for the treatment of cats with incompletely excised soft tissue sarcomas: 71 cases (1989–1999). *Journal of the American Veterinary Association* 231(5), 742-745.
30. Hakanson, N., Shively, J.N., Reed, R.E., Meredith, R.E., 1990. Intraocular spindle cell sarcoma following ocular trauma in a cat: Case report and literature review. *Journal of the American Animal Hospital Association* 26, 63-66.
31. Hartmann, K., Day, M.J., Thiry, E., Lloret, A., Frymus, T., Addie, D., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Gruffydd-Jones, T., Horzinek, M.C., et al., 2015. Feline injection-site sarcoma: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 17(7), 606–613.
32. Hauck, M., 2003. Feline injection site sarcomas. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 33(3), 553-571.

33. Hendrick M.J., 1999. Feline vaccine-associated sarcomas. *Cancer Invest*, 17, 273–277.
34. Hendrick, M. J., Goldschmidt, M. H., Shofer, F. S., Wang, Y. Y., & Somlyo, A. P., 1992. Postvaccinal sarcomas in the cat: epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminum. *Cancer Research* 52(19), 5391-5394
35. Hendrick, M.J., 1998. Historical review and current knowledge of risk factors involved in feline vaccine-associated sarcomas. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213(10), 1422–1423.
36. Hendrick, M.J., Brooks, J.J., 1994. Postvaccinal Sarcomas in the Cat: Histology and Immunohistochemistry. *Veterinary Pathology* 31, 126–129.
37. 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.
38. 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 non - vaccination sites in cats: 239 cases (1991–1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 205(10), 1425–1429.
39. 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.
40. 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.
41. Hirschberger, J., Huttinger, C., 2010. Feline Injection-Site Sarcoma, in: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Elsevier, 2199–2202.
42. Hogendoorn, P.C., Collin, F., Daugaard, S., Dei Tos, A.P., Fisher, C., Schneider, U., Sciot, R., Pathology and Biology Subcommittee of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, 2004. Changing concepts in the pathological basis of soft tissue and bone sarcoma treatment, *European Journal of Cancer* 40(11), 1644–1654.
43. 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.
44. Jourdier, T.M., Moste, C., Bonnet, M.C., Delisle, F., Tafani, J.P., Devauchelle, P., Tartaglia, J., Moingeon, P., 2003. Local immunotherapy of spontaneous feline fibrosarcomas using recombinant poxviruses expressing interleukin 2 (IL2). *Gene Therapy* 10(26), 2126–2132.
45. Kalat, M., Mayr, B., Schleger, W., Wagner, B., Reifinger, M., 1991. Chromosomal hyperdiploidy in a feline sarcoma. *Research in Veterinary Science* 51(2), 227-228.
46. Kass, P. H., Spangler, W. L., Hendrick, M. J., McGill, L. D., Esplin, D. G., Lester, S., Slater, M., Meyer, K. E., Boucher, F., Peters, E.M., et al., 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.
47. Katayama, R., Huelmeyer, 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, 25–33.
48. Kirpensteijn, J., 2006. Feline injection site-associated sarcoma : Is it a reason to critically evaluate our vaccination policies ? *Veterinary Microbiology* 117(1), 59–65.

49. 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.
50. Ladlow, J., 2013. Injection Site-Associated Sarcoma in the Cat: Treatment recommendations and results to date. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15(5), 409-418.
51. Lappin, M.R., Andrews, J., Simpson, D., Jensen, W.A., 2002. Use of serologic tests to predict resistance to feline herpesvirus 1, feline calicivirus, and feline parvovirus infection in cats. *Journal of American Veterinary Medical Association* 220(1), 38-42.
52. Lawrence, J., Saba, C., Gogal Jr, R.G., Lamberth, O., Vandenplas, M.L., Hurley, D.J., Dubreuil, P., Hermine, O., Dobbin, K., Turek, M., 2011. Masitinib demonstrates anti-proliferative and pro-apoptotic activity in primary and metastatic feline injection-site sarcoma cells *. *Veterinary and Comparative Oncology* 10(2), 143–154.
53. Lester, S., Clemett, T., Burt, A., 1996. Vaccine site-associated sarcomas in cats: clinical experience and a laboratory review (1982–1993). *Journal of the American Animal Hospital Association* 32(2), 91-95.
54. Lindblad, E.B., 2004. Aluminium compounds for use in vaccines. *Immunology & Cell Biology* 82(5), 497-505.
55. Liptack J.M., Forrest L.J., 2013. Soft Tissue Sarcomas. In: *Small Animal Clinical Oncology*, Fifth Edn. Saunders Elsevier, St. Louis, MO, USA, pp. 369-380.
56. Macy, D. W., & Hendrick, M. J., 1996. The potential role of inflammation in the development of postvaccinal sarcomas in cats. *Veterinary clinics of North America: Small animal practice* 26(1), 103-109.
57. 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.
58. Madewell, B.R., Munn, R.J., 1991. The soft tissue sarcomas: Immunohistochemical and ultrastructural distinctions. *American College of Veterinary Internal Medicine* 9, 717–720.
59. Martano, M., Morello, E., Buracco, P., 2011. Feline injection-site sarcoma: Past, present and future perspectives. *The Veterinary Journal* 188(2), 136–141.
60. 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.
61. Mayer, M.N., Treuil, P.L., Larue, S.M., 2009. Radiotherapy and surgery for feline soft tissue sarcoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 50, 669-672.
62. Mayr, B., Bockstahler, B., Loupal, G., Reifinger, M., Schleger, W., 1996. Cytogenetic variation between four cases of feline fibrosarcoma. *Research in Veterinary Science* 61(3), 268-270.
63. Mayr, B., Eschborn, U., Kalat, M., 1991. Near triploidy in a feline fibrosarcoma. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A* 38(8), 617-620.
64. Mayr, B., Schaffner, G., Kurzbauer, R., Schneider, A., Reifinger, M., Loupal, G., 1995. Mutations in tumour suppressor gene p53 in two feline fibrosarcomas. *The British Veterinary Journal* 151(6), 707-713.
65. McEntee, M.C., Page, R.L., 2001. Feline Vaccine-Associated Sarcomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15, 176–182.

66. McEntee, M.C., Samii, V.F., 2000. The utility of contrast enhanced computed tomography in feline vaccine-associated sarcomas: 35 cases [abstract]. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 41, 575.
67. McGlennon, N.J., Houlton, J.E.F., Gorman, N.T., 1988. Synovial sarcoma in the dog - a review. *Journal of Small Animal Practice* 29(3), 139–152.
68. McLeod, D.A., Thrall, D.E., 1989. The combination of surgery and radiation in the treatment of cancer. A review. *Veterinary Surgery* 18(1), 1-6.
69. McNiel, E.A., 2001. Vaccine-Associated Sarcomas in Cats: A Unique Cancer Model. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 382, 21-27.
70. Morris, J., Dobson, J., 2001. Soft Tissues. In: *Small Animal Oncology*, First Edn., Blackwell Science Ltd, Oxford, UK, pp. 69-77.
71. Morrison, W. B., Starr, R. M., 2001. Vaccine-associated feline sarcomas. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218(5), 697-702.
72. Munday, J.S., Banyay, K., Aberdein, D., French, A.F., 2011. Development of an injection site sarcoma shortly after meloxicam injection in an unvaccinated cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13(12), 988–991.
73. Murray, J.A., 1977. Synovial sarcoma. *The Orthopedic Clinics of North America* 8, 963–972.
74. Nilbert, M., Engellau, J., 2004. Experiences from tissue microarray in soft tissue sarcomas, *Acta Orthopaedica Scandinavica* 75(311), 29-34.
75. North, S., Banks, T., 2009. Feline Sarcomas. In: *Introduction to Small Animal Oncology*, First Edn. Saunders Elsevier, St. Louis, MO, USA, pp. 202-208.
76. O'Rourke, K., 2004. Controversy, confusion continue to surround vaccine guidelines. *Journal of American Veterinary Medicine Association* 225, 814–815.
77. Ordonez, N.G., 1993. Immunocytochemistry in the diagnosis of soft-tissue sarcomas, *Cancer Bulletin* 45, 13–23.
78. Peiffer, R.L., Monticello, T., Bouldin, T.W., 1988. Primary ocular sarcomas in the cat. *The Journal of Small Animal Practice* 29, 105–116.
79. 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.
80. Quintin-Colonna, F., Devauchelle, P., Fradelizi, D., Mourot, B., Faure, T., Kourilsky, P., Roth, C., Mehtali, M., 1996. Gene therapy of spontaneous canine melanoma and feline fibrosarcoma by intratumoral administration of histoincompatible cells expressing human interleukin-2. *Gene Therapy* 3(12), 1104-1112.
81. Rassnick, K.M., Rodriguez, C.O., Khanna, C., Rosenberg, M.P., Kristal, O., Chaffin, K., Page, R.L., 2006. Results of a phase II clinical trial on the use of ifosfamide for treatment of cats with vaccine-associated sarcomas. *American Journal of Veterinary Research* 67(3), 517–523.
82. Rogers, K., Walker, M., Barton, C., et al., 2000. Preliminary results of post-surgical iridium-192 brachytherapy for vaccine-associated sarcomas in 18 cats [abstract]. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 41, 576.
83. Rudmann, D.G., Van Alstine, W.G., Doddy, F., et al., 1998. Pulmonary metastasis of a feline vaccinesite fibrosarcoma. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 10, 79-82.
84. Saba, C., 2017. Vaccine-associated feline sarcoma: current perspectives. *Veterinary Medicine: Research and Reports* 8, 13-20.

85. Scott, F.W., Geissinger, B.S., 1997. Duration of immunity in cats vaccinated with an inactivated feline panleukopenia, herpesvirus, and calicivirus vaccine. *Feline Practice* 25, 12-16.
86. Séguin, B., 2002a. Feline injection site sarcomas. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 32(4), 983–995.
87. Séguin, B., 2002b. Injection site sarcomas in cats. *Clinical techniques in small animal practice* 17(4), 168-173.
88. Spickler, A. R., Roth, J. A., 2003. Adjuvants in veterinary vaccines: modes of action and adverse effects. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17(3), 273-281.
89. Theilen, G.H., Madewell, B.R., 1979. Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In *Veterinary Cancer Medicine*, Lea & Febiger, Philadelphia, USA.
90. Tibbs, M.K., 1997. Wound healing following radiation therapy: a review. *Radiotherapy and Oncology* 42(2), 99-106.
91. Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force, 1999. Diagnosis and treatment of suspected sarcomas [abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 214(12), 1745.
92. Vail, D.M., Powers, B.E., Getzy, D.M., Morrison, W.B., McEntee, M.C., O’Keefe, D.A., Norris, A.M., Wirthrow, S.J., 1994. Evaluation of prognostic factors for dogs with synovial cell sarcoma: 36 cases (1986-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 205, 1300-1307.
93. Vanselow, B.A., 1987. The application of adjuvants to veterinary medicine. *Veterinary Bulletin* 57, 881-896.
94. Woodward, K.N., 2011. Origins of Injection-Site Sarcomas in Cats: The Possible Role of Chronic Inflammation - A Review. *ISRN Veterinary Science*, 1-16.
95. Zabielska-Koczywas, K., Wojtalewicz, A., Lechowski, R., 2017. Current knowledge on feline injection-site sarcoma treatment. *Acta Veterinaria Scandinavica* 59(47), 1–7.
96. Zhang, P., Brooks, J.S., 2004. Modern pathological evaluation of soft tissue sarcoma specimens and its potential role in soft tissue sarcoma research. *Current Treatment Options in Oncology* 5(6), 441-450.