

## Mięsaki poiniekcyjne u kotów – przegląd aktualnego piśmiennictwa

Katarzyna Kliczkowska, Rafał Sapierzyński

z Zakładu Patomorfologii Zwierząt Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Problem występowania mięsaków, które pojawiają się u kotów w miejscach wcześniej wykonywanych iniekcji jest poruszany regularnie w prasie weterynaryjnej na całym świecie. Odkąd w Stanach Zjednoczonych ukazał się pierwszy artykuł na ten temat (1), pojawiło się wiele badań dotyczących epidemiologii, diagnostyki, leczenia, a także przypuszczalnej etiologii mięsaków poszczepiennych u kotów. W 2004 r. ukazał się w „Życiu Weterynaryjnym” artykuł opisujący dostępne w tamtym czasie informacje na temat mięsaków poszczepiennych u kotów (2), jednak od tego czasu pojawiły się nowe publikacje omawiające zagadnienia, które zostaną przybliżone w tej publikacji.

### Nazewnictwo i etiologia

W starszych publikacjach nazewnictwo tego nowotworu zawiera informację o związku mięsaka z faktem podania konkretnego preparatu, a mianowicie szczepionki. Najbardziej rozpowszechnione określenia to mięsak poszczepienny (vaccine-associated sarcoma – VAS) i mięsak poszczepienny u kotów (vaccine-associated feline sarcoma – VAFS lub fVAS). W publikacjach pojawiały się też określenia: mięsak związany z miejscem szczepień (vaccine-site associated sarcoma) czy mięsak poiniekcyjny (post-injection sarcoma), którego nazwa nawiązuje do możliwości powstania guza także w miejscu wcześniejszych iniekcji produktów medycznych innych niż szczepionki. Wraz z rozwojem badań dotyczących etiologii tego typu mięsaka u kotów, w których dowodzono, że nie zawsze mają one związek z wcześniejszymi szczepieniami, zaproponowano zmianę nazwy nowotworu na mięsaki związane z miejscem iniekcji (injection site sarcoma – ISS). Powodem takich debat były doniesienia o pojawieniu się mięsaków nie tylko po podaniu szczepionek, ale również innych preparatów medycznych (3, 4).

Jak wspomniano, doniesienia naukowe z ostatnich lat wykazały możliwość związku pomiędzy pojawieniem się mięsaków u kotów a stosowaniem substancji niebędących szczepionkami, które

uznaje się za „mięsakogenne”. Pojawienie się ISS wiązano z takimi preparatami, jak długo działające antybiotyki i steroidy (3) oraz lufenuron (4); guz pojawił się także po iniekcji meloksykamu w okolicy międzyłopatkowej u nieszczepionego wcześniej, dorosłego kota (5). Pojawienie się mięsaka o cechach ISS zostało niedawno opisane w miejscu iniekcji cisplatyny, która była stosowana w trakcie chemioterapii wprowadzonej z powodu obecności innego nowotworu (6). Dodatkowo opisano również przypadek pojawienia się włókniamięsaka u kota w miejscu implantacji mikroczipu – nośnik znaleziono wewnątrz usuniętego chirurgicznie guza (7, 8) Podobne przypadki opisywane były wcześniej u psów – włókniamięsak i tłuszczakomięsak (9), u szczurów (11), myszy (12), nietoperza (13) i innych drobnych ssaków w zoo (14). Istnieją też doniesienia wskazujące na pojawienie się nowotworu w miejscu założenia głębokich niewchłanianych szwów (15).

Wydaje się, że ISS mają podłoże polietiologiczne, wielu naukowców upatruje przyczyn transformacji nowotworowej w mutacji genu kodującego białko p53. Białko to nazywane „strażnikiem genomu” ma za zadanie zatrzymanie cyklu komórkowego lub indukcję apoptozy w komórkach, których pojawiło się nieodwracalne uszkodzenie DNA. Mutacje w obszarze genu p53 stwierdza się w komórkach nowotworowych wielu nowotworów u ludzi i zwierząt. W jednym ze starszych doniesień potwierdzano możliwość występowania mutacji w obrębie genu p53 w komórkach ISS, co sugerowało związek przyczynowo-skutkowy (16, 17). Jednak opublikowane ostatnio badania przeprowadzone na dużej grupie 150 kotów w Niemczech nie potwierdziły tych przypuszczeń (18). W badaniu tym porównano próbki krwi pobranej od 100 zdrowych kotów i pięćdziesięciu kotów, u których stwierdzono ISS pod kątem występowania zmienności pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism). Stwierdzono insercję tyminy w obrębie genu p53 u 20% kotów z ISS i u 19,2% kotów z grupy kontrolnej; nie wykazano więc istotnych statystycznie różnic między obu grupami zwierząt.

### Injection site-associated sarcomas in cats – review of current literature

Kliczkowska K., Sapierzyński R. Division of Animal Pathomorphology, Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The aim of this paper was to review current literature on the injection site-associated sarcomas (ISS) in cats. They develop at site of injections of drugs or vaccines, microchip implantations and even in place of deep, surgical sutures, often many months later. Pathogenesis of these sarcomas is unclear but it is assumed that carcinogenesis is associated with prolonged inflammatory reactions. Complete surgical excision was considered to be the most effective method of treatment, but the latest investigations have shown that even in a group of patients with clean margins, 19% of recurrences were observed. According to this, combined treatment is recommended. It requires aggressive surgical treatment and adjunctive chemotherapy and possibly immunotherapy. The most frequently used chemotherapeutic – doxorubicin, have no influence on proteasome expression and function in ISS tumor cells. New, promising drugs, namely imatinib and mastinib mesylate – tyrosine kinase inhibitors (TKI), were recently introduced but they require more clinical tests. Routine histopathological grading of ISS cells is controversial and not clinically prognostic. To minimize the risk of tumors at injection sites in cats, practitioners should follow the recommendations given by veterinary oncologists.

**Keywords:** injection site-associated sarcomas, cats, treatment, prevention.

Oznacza to, że konieczne są dalsze badania nad etiopatogenezą mięsaków u kotów (18).

### Leczenie

Według najnowszych rekomendacji schemat postępowania z pacjentem, u którego wykryto ISS obejmuje całkowite usunięcie chirurgiczne guza połączone z chemo- i radioterapią. W celu kwalifikacji zwierzęcia do zabiegu chirurgicznego, oprócz badania ogólnego, należy wykonać także badania dodatkowe, takie jak morfologiczne i biochemiczne krwi w celu ustalenia, czy stan pacjenta pozwala na przeprowadzenie znieczulenia ogólnego i zabiegu (19, 20). Należy również zrobić rentgenogram klatki piersiowej, ponieważ nie ma uzasadnienia do wykonywania operacji, jeśli wystąpiły już przerzuty do płuc. Należy też ocenić, czy wielkość i umiejscowienie guza pozwoli na całkowite jego usunięcie z pozostawieniem

kilkucentymetrowych marginesów cięcia (19, 20).

Najsukuteczniejszym sposobem przedłużenia życia kotu z rozpoznaniem ISS wydaje się operacja chirurgiczna z zachowaniem ok. 5 cm marginesów cięcia. Niestety nawet usunięcie całej zmiany nie gwarantuje powodzenia – odsetek wznów wśród kotów, u których marginesy po usunięciu chirurgicznym guza oceniono na nienacieczone, wyniósł w starszych badaniach nawet 42% (badaniem objęto 92 koty z ISS) (19). Jednak średni czas od operacji do pojawienia się pierwszych przerzutów był znacznie dłuższy u kotów z nienacieczonym marginesem cięcia i wynosił 986 dni, w porównaniu do 282 dni u kotów, u których usunięcie guza było niekompletne.

W badaniach Giudice i zespołu (20) na 48 przypadkach ISS wykazano, że chociaż u kotów z czystym marginesem cięcia wznowy powstawały 10 razy rzadziej niż w przypadku nacieczonych marginesów, to i tak pojawiały się one u 19% pacjentów z marginesem wolnym od nacieku komórek nowotworowych. W badaniach tych do oceny czystości marginesów cięcia użyto nowej w medycynie weterynarnej metody trójwymiarowej oceny histopatologicznej marginesów zmiany.

Niestety, nie we wszystkich przypadkach ISS u kotów możliwe jest przeprowadzenie radykalnej resekcji zmian, dlatego też trwają poszukiwania potencjalnych możliwości leczenia nieoperacyjnych przypadków, a także terapii złożonych, które poprawiałyby wyniki zabiegu chirurgicznego. Najczęściej stosowanym lekiem w chemioterapii ISS jest doksorubicyna (DOX), jednak jej skuteczność w terapii tego nowotworu jest stale podawana w wątpliwość. W jednym z badań porównywano grupę kotów z ISS poddanych chemioterapii za pomocą doksorubicyny oraz chirurgicznemu usunięciu guza (49 kotów) z grupą kotów (n=20) niepoddanych chemioterapii przed i po chirurgicznym usunięciu guza (ze względu na towarzyszącą niewydolność nerek, niewielkie rozmiary guza lub brak zgody właścicieli). Pierwsza grupa kotów otrzymała cztery cykle DOX, a 10 dni po drugim cyklu zmiany nowotworowe były usunięte chirurgicznie. W tej grupie wznowy wystąpiły u 40,8% pacjentów, a przerzuty do płuc u 12%. Dla porównania w grupie leczonej za pomocą samej operacji wznowy i przerzuty do płuc obserwowano odpowiednio u 35% i u 10% kotów (21). Zarówno mediana okresu wolnego od choroby, jak i czasu całkowitego przeżycia były porównywalne w obu grupach, co wskazuje na brak korzyści wynikających z dodatkowej chemioterapii u kotów z ISS (21). Jednak autorzy tego

artykułu zwracają uwagę na małą liczbę kotów w drugiej grupie (poddanych samej operacji) oraz na fakt, że wśród tych kotów było więcej guzów o mniejszych rozmiarach niż w grupie pierwszej, co mogło poprawić wskaźniki dla tej grupy pacjentów (21).

Mechanizm działania doksorubicyny (DOX) polega na pobudzeniu ekspresji oraz funkcji proteasomów w komórkach nowotworowych. Proteasomy to duże, wielkocząsteczkowe kompleksy enzymatyczne utworzone z białek. Odgrywają główną rolę w degradacji niefunkcyjnych, nieprawidłowo zbudowanych lub uszkodzonych białek komórkowych. Regulują także kluczowe procesy komórkowe, spowalniając je, np. poprzez zmniejszenie ilości enzymów potrzebnych do zajścia danej reakcji lub intensyfikując, np. usuwając białka będące inhibitorami tych reakcji (22). Niska skuteczność DOX w terapii ISS u kotów może wynikać z tego, że nie pobudza ona ekspresji proteasomów w komórkach mięsaków poszczepiennych u kotów. Takie wyniki uzyskano w jednej z prac przeprowadzonej we Włoszech (23). Badaniu poddano 18 kotów z ISS podzielonych na dwie grupy, po 9 kotów. Jedna grupa kotów leczona była poprzez usunięcie chirurgiczne guza wspomagane chemioterapią za pomocą doksorubicyny (cztery cykle po 3 tygodnie dawką 1 mg/kg m.c., *i.v.*, usunięcie guza 10 dni po drugim cyklu), druga grupa wyłącznie za pomocą chirurgicznego wycięcia guza. W obu grupach chymotrypsynopodobna aktywność proteasomów była ok. 25 razy wyższa niż w zdrowej tkance podskórnej badanych kotów, a kaspazopodobna aktywność proteasomów była 13 razy wyższa. Różnice między obydwoma grupami były nieznaczne i świadczyły o braku wpływu doksorubicyny w tym badaniu na aktywność proteasomów (23).

Nadzieje na możliwość leczenia w przypadkach nieoperacyjnych ISS dają badania na temat zastosowania płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor – PDGF). Płytkopochodny czynnik wzrostu jest białkiem drobnocząsteczkowym o właściwościach mitogennych oraz stymulującym angiogenezę, wydzielanym przez wiele komórek, szczególnie pochodzenia mezenchymalnego. PDGF działa na komórki poprzez dwa rodzaje receptorów kinazy tyrozynowej, pobudzając komórki m.in. do wzrostu i podziałów. Dowiedziano też, że zwiększona ekspresja PDGF i jego receptora alfa występuje w niedrobnokomórkowym raku płuca u ludzi. PDGF stymuluje komórki nowotworowe na drodze autokrynej oraz na drodze parakrynej sąsiadujące z guzem podścielisko i układ

naczyniowy (24). Już w 1999 r. Hendrick (25) wskazywał na potencjalną rolę płytkopochodnego czynnika wzrostu w rozwoju ISS u kotów, a w swoim artykule z 2011 r. (26) potwierdził, że w jego laboratorium cały czas trwają badania nad zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej u kotów z mięsakiem poszczepiennym, chociaż szczegóły tych prac nie są znane.

Nadzieje na tym polu daje zastosowanie metylosulfonianu imatynibu, który blokuje receptory dla PDGF. W jednym z badań wszczepiono podskórnie myszom wyselekcjonowane komórki ISS od kota i poddano je 60-dniowej terapii imatynibem. Guzy u myszy poddanych terapii były po tym czasie o ponad 76% mniejsze niż u myszy z grupy kontrolnej, którym podawano roztwór fizjologiczny (27). Badania kliniczne przeprowadzone w 2005 r. na kotach z użyciem metanosulfonianu imatynibu (imatynib mesylate, Glivec), wykazały możliwość spowolnienia wzrostu włókniakomięsaka, za co uważano brak zmiany wielkości guza o więcej niż 50% w ciągu 2 miesięcy (28). Jednak ze względu na niewielką liczbę kotów objętych badaniami zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej stoi nadal pod znakiem zapytania.

Innym inhibitorem kinazy tyrozynowej jest mastynib (mastinib mesylate, Kinavet). W badaniu *in vitro* hamował wzrost komórek ISS (linie komórkowe wyselekcjonowane guza pierwotnego oraz z przerzutów do płuc) w stopniu zależnym od wielkości dawki. Indukował też apoptozę w 40, 60 i nawet 90% komórek, zależnie od podanej dawki (odpowiednio: 8,6; 27, 6 i 86, 2  $\mu$ M mastynibu) w porównaniu do 5% komórek ulegających apoptozie wśród komórek nietraktowanych mastynibem (29).

Naukowcy badają też możliwości wykorzystania rekombinowanego kociego interferonu-omega w terapii wspomagającej ISS. Interferon gamma, inaczej interferon II typu, jest cytokiną kluczową w odporności przeciwko zakażeniom wirusowym i wewnątrzkomórkowym bakteryjnym, pomaga też kontrolować rozwój komórek nowotworowych. Chociaż brak jest wyników badań odnośnie do skuteczności interferonu gamma w leczeniu tego typu nowotworów, to dostępne są wyniki dotyczące bezpieczeństwa tego potencjalnego leku (30). W jednym z badań podawano 12 dawek po  $1 \times 10^6$  U/kg m.c. rekombinowanego interferonu kociego w następującym schemacie: 1–4 podania przed zabiegiem operacyjnym bezpośrednio do masy guza, następnie nowotwór był usuwany chirurgicznie, a potem podskórnie w miejscu usuniętego guza podawano kolejne



5–12 dawek leku. Pojawiające się efekty uboczne w postaci eozynofilii, neutropenii i spadku masy ciała oszacowano jako bezpieczne dla kotów poddawanych terapii, co pozwala przypuszczać, że taka terapia zostanie w niedługim czasie sprawdzona klinicznie.

## Rokowanie

Mięsaki rozwijające się w miejscach iniekcji u kotów należą do grupy mięsaków określanych mianem mięsaków tkanek miękkich (soft tissue sarcomas – STS), do której zalicza się kilka histologicznych typów złośliwych guzów mezenchymalnych, w tym włókniakomięsaków, tłuszczakomięsaków, śluzakomięsaków czy mięsaków histiocytarnych. Dla „klasycznych” mięsaków tkanek miękkich w celu określenia stopnia zróżnicowania guza używa się powszechnie trzystopniowej skali oceny histopatologicznej opracowanej przez Kuntza (31) lub zaproponowanej przez Powers i wsp. (32). Z tego powodu patolodzy proszeni są często przez lekarzy praktyków o zaliczenie badanego mięsaka do danej grupy w celu ustalenia rokowania. Trwają jednak dyskusje na temat przydatności tego systemu oceny STS u psów; jego zastosowanie jest jeszcze bardziej kontrowersyjne w przypadku kotów.

W liście do redakcji Journal of American Medical Association napisanym przez patologa F. Ivone Schulman z Bow, New Hampshire, USA (33), wskazano, że Kuntz w swoich badaniach bazował na grupie zwierząt z nieznaną historią leczenia lub które nie były leczone; u innych nie pozostawiono czystych marginesów przy chirurgicznym usuwaniu guza, a część analizowanych guzów była wznowami. Według tych badań w przypadku mięsaków pierwszego stopnia (które są najbardziej zróżnicowane, mają najniższy indeks mitotyczny i najmniejszy udział martwicy) odnotowano więcej przypadków rozsiewu choroby (przrzuty) niż w przypadku mięsaków drugiego stopnia (o bardziej agresywnym charakterze histologicznym). Przerzuty obserwowano odpowiednio u 13% (4/31) psów z guzem pierwszego stopnia, 7% (2/27) psów z guzem drugiego stopnia i 41% (7/17) z guzem trzeciego stopnia (31). Biorąc pod uwagę te wyniki, według autorki listu (33), stwierdzenie stopnia pierwszego i drugiego nie ma większego znaczenia prognostycznego przy mięsakiach tkanek miękkich u psów.

Romanelli i zespół (34), chcąc odnieść te wyniki do mięsaków tkanek miękkich u kotów, jakimi są mięsaki poszczepienne, przeprowadzili badania podobne do badań Kuntza, otrzymując porównywalne

wyniki: 17% wznów (7/41) przy guzach pierwszego stopnia, 15% (2/13) przy guzach drugiego i 100% (3/3) trzeciego stopnia. Autorzy konkludują, że można kwestionować zasadność oceniania stopnia złośliwości mięsaków poszczepiennych u kotów na podstawie skali Kuntza, postzegając ich charakter jako agresywny, dopóki stosowna skala dla tego typu nowotworów nie zostanie opracowana.

Podobne wnioski o braku związku pomiędzy obrazem histopatologicznym a występowaniem wznowy mięsaków związanych z iniekcjami wykazały badania Giudice i wsp. (20). Autorzy oceniali przydatność rokowniczą systemu histologicznej oceny stopnia złośliwości zaproponowanego przez Powers i wsp. (32). Badania przeprowadzono na 48 kotach z chirurgicznie usowanymi mięsaki i dokonano oceny stopnia złośliwości w oparciu o stopień zróżnicowania komórek guza, obecność obszarów martwicy i wartość indeksów mitotycznych. Sumaryczna wartość wymienionych parametrów pozwoliła na określenie zmian jako dobrze, umiarkowanie i słabo zróżnicowane. Jednak analiza wyników leczenia nie potwierdziła, aby ocena histopatologiczna wnosiła informacje istotne rokowniczo (20).

## Zapobieganie

Ponieważ trudno kwestionować potrzebę szczepień zwierząt, których celem jest profilaktyka poważnych, a czasem śmiertelnych (także dla ludzi) chorób oraz znakowania zwierząt za pomocą mikroczipów, problemy związane z zapobieganiem pojawianiu się mięsaków u kotów nie mogą być rozwiązane przez prosty zakaz stosowania tych potencjalnie szkodliwych procedur. Zapobieganie musi się więc skupiać na takich aspektach, jak zasadność niektórych szczepień u części pacjentów oraz na popularyzacji tematyki występowania ISS, czego celem jest uczulenie lekarzy weterynarii i właścicieli zwierząt na pojawienie się szybko rosnących guzów skóry w miejscu wcześniejszych iniekcji lub implantacji mikroczipu. Organizacje zrzeszające lekarzy weterynarii opracowały zalecenia i wytyczne odnośnie do schematów szczepień, jako ważny aspekt zmniejszenia ryzyka występowania ISS u kotów.

Zalecenia odnośnie do szczepień szczepionkami zawierającymi: herpeswirus kotów (FHV), kaliciwirus kotów (FCV), wirus panleukopenii kotów (FPV) i wirus białaczki kotów (FeLV) opracowywane są m.in. przez Advisory Board on Cat Diseases (ABCD), World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) i American Association of

Feline Practitioners (AAFP). Wstępne założenia opracowano w latach 2006–2007 (35), a w 2010 r. WSAVA zmodyfikowała swoje wytyczne i według aktualnych danych organizacja ta zaleca następujący harmonogram szczepień u kociąt i dorosłych kotów (36):

- pierwsze w wieku 8–9 tyg. (FHV, FCV, FPV i FeLV),
- drugie 3–4 tyg po pierwszym (FHV, FCV, FPV i FeLV),
- trzecie w wieku 16 tyg. (FHV, FCV, FPV, bez FeLV),
- następnie zalecane jest powtarzanie szczepień, ale nie częściej niż co 3 lata, a w przypadku FeLV, tylko jeżeli istnieje realne ryzyko zakażenia.
- przeciwko wściekliznie zaleca się szczepić pierwszy raz między 14 a 16 tyg. życia, a następnie ponowić za rok, odporność utrzymuje się ok. 3 lata, jednak w niektórych krajach wymagane jest coroczne szczepienie kotów przeciwko wściekliznie.

Odradza się wykonywanie szczepień w okolicy międzyłopatkowej, preferując boczną okolicę brzucha i okolicę klatki piersiowej. Miejsce szczepień powinno być zmieniane przy kolejnych podaniach.

Wytyczne pozostałych organizacji wyglądają podobnie, z tą różnicą, że ABCD dopuszcza coroczne doszczepianie FHV (37), a AAFP wyznacza stałe miejsca szczepień dla poszczególnych rodzajów szczepionek: FeLV w lewą tylną kończynę, a pozostałe – w lewą przednią.

Nie wiemy niestety, jakie schematy szczepień kotów używane są wśród polskich lekarzy weterynarii, ale znane są wyniki badań przeprowadzonych wśród 309 lekarzy w Wielkiej Brytanii. (38). Ankieta dotyczyła m.in. stosowanego przez lekarzy harmonogramu szczepień dla kociąt i dorosłych kotów, miejsc wykonywanych iniekcji i rodzaju stosowanych antygenów szczepionkowych. Dane dotyczące harmonogramu szczepień przedstawiają się następująco:

- 90,6% ankietowanych lekarzy wykonuje pierwsze szczepienie w wieku 9 tyg.,
- drugie szczepienie wykonywane jest w wieku 12 tyg. przez 93,1% i tylko dziewięciu z 308 ankietowanych wykonuje trzecie szczepienie w wieku 15 lub 16 tyg.,
- zdecydowana większość powtarza szczepienia corocznie (96,4% dla FHV i FCV, 89,6% dla FPV i 84,4% dla FeLV), rzadziej co 2 lata (2,9% dla FPV, i 0,3% dla FeLV) i niewielki odsetek co 3 lata (4,6% – FPV).

Niektórzy z ankietowanych o częstotliwości szczepień decydują według indywidualnego ryzyka zagrożeń. Dotyczy to głównie szczepień FeLV (15,3%)

wykonywanych rzadziej u kotów trzymany wyłącznie w domu lub starszych (w wieku 6–10 lat). Niestety, aż 90,5–96,0% lekarzy w zależności od podawanego antygenu podaje szczepionkę w okolicy międzyłopatkowej (38).

### Nowe możliwości w badaniu patogenezy ISS

W medycynie człowieka do badań nad wzrostem nowotworów używa się z powodzeniem modelu błony kosmówkowo-omoczniovej (chorioallantoic membrane model – CAM), w którym wszczepia się komórki nowotworowe w błony kurzych zarodków. Za pomocą takich modeli można badać zdolność do pojawiania się przerzutów, występowanie potencjału angiogenetycznego w danym nowotworze lub brak takiego potencjału. Można również testować skuteczność leków przeciwnowotworowych. Metoda ta jest szybka, bo pozwala na wzrost nowotworu w 5–7 dni, w porównaniu z 3–6 tygodniami u gryzoni doświadczalnych. Niestety rozwój zarodka ustaje po ok. 21 dniach, a komórki nowotworowe wszczepia się pomiędzy 6. a 8. dniem, co daje tylko 7–10 dni na wzrost nowotworu na danym modelu. Jednak, biorąc pod uwagę korzyści natury etycznej i ekonomicznej w porównaniu do badań na myszach, naukowcy z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie opracowali pierwszy model kosmówkowo-omoczniovej w medycynie weterynaryjnej, hodując na nim linię włókniakomięsaka poszczepionego uzyskaną z komórek guza kociego (39). Jako nowy element procedury zastosowano w tych badaniach wideootoskop, który pozwolił na obserwację wzrostu nowotworu w relatywnie nieinwazyjny sposób (bez powiększania „okienka” wykonanego w skorupce jaja), co zmniejsza umieralność zarodków związaną z wysychaniem.

### Pismienictwo

- Hendrick M.J., Goldschmidt M.: Do injection site reactions induce fibrosarcoma in cats? *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1991, **199**, 968.
- Sapierzynski R., Sapierzynska E.: Nowotwory mezenchymalne skóry i tkanki podskórnej u kotów. Część IV – mięsaki poszczepienne u kotów. *Życie Wet.* 2004, **79**, 546–551.
- Kass P.H., Spangler W.L., Hendrick M.J., McGill L.D., Esplin D.G., Lester S., Slater M., Meyer E.K., Boucher F., Peters E.M., Gobar G.G., Htoo T.: Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2003, **223**, 1283–1292.
- Esplin, D.G., McGill L.D.: Fibrosarcoma at the site of lufenuron injection in a cat. *Vet. Canc. Soc. Newslet.* 1999, **23**, 8–9.
- Munday J., Banyay K., Aberdein D.: Development of an injection site sarcoma shortly after meloxicam injection in an unvaccinated cat. *J. Feline Med. Surg.* 2011, **13**, 988–991.
- Martano M., Morello E., Iussich S., Buracco P.: A case of feline injection-site sarcoma at the site of cisplatin injections. *J. Feline Med. Surg.* 2012, **14**, 751–754.
- Carminato A., Vascellari M., Marchioro W., Melchioti E. and Mutinelli F.: Microchip-associated fibrosarcoma in a cat. *Vet. Dermatology* 2001, **22**, 565–569.
- Daly M.K., Saba C.F., Crichik S.S., Howarth E.W., Kosarek C.E., Cornell K.K., Roberts R.E., Northrup N.C.: Fibrosarcoma adjacent to the site of microchip implantation in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2008, **10**, 202–205.
- Vascellari M., Mutinelli F., Cossetti R.: Liposarcoma at the site of an implanted microchip in a dog. *Vet. J.* 2004; **168**, 188–90.
- Vascellari M., Melchioti E., Mutinelli F.: Fibrosarcoma with typical features of postinjection sarcoma at site of microchip implant in a dog: histologic and immunohistochemical study. *Vet. Pathol.* 2006, **43**, 545–548.
- Elocok L., Stuart B., Wahle B.: Tumors in long-term rat studies associated with microchip animal identification devices. *Exp. Toxicol. Pat.* 2001, **52**, 483–491.
- Tillmann T., Kamino K., Dasenbrock C. et al. Subcutaneous soft tissue tumours at the site of implanted microchips in mice. *Exp. Toxicol. Pat.* 1997, **49**, 197–200.
- Siegal-Willott J., Heard D., Sliess N.: Microchip-associated leiomyosarcoma in an Egyptian fruit bat (*Rousettus aegyptiacus*). *J. Zoo Wildlife Med.* 2007, **38**, 352–356.
- Pessier A., Stalis L., Sutherland-Smith M.: Soft tissue sarcomas associated with identification microchip implants in two small zoo mammals. *Proceedings American Association Zoo Veterinary Annual Meeting* 1999, 139–140.
- Buracco P., Martano M., Morello E., Ratto A.: Vaccine-associated-like fibrosarcoma at the site of a deep nonabsorbable suture in a cat. *Vet. J.* 2002, **163**, 105–107.
- Nambiar P.R., Jackson M.L., Ellis J.A., Chelack B.J., Kidney B.A., Haines D.M.: Immunohistochemical detection of tumor suppressor gene p53 protein in feline injection site-sarcomas. *Vet. Pathol.* 2001, **38**, 236–238.
- Nambiar P.R., Haines D.M., Ellis J.A., Kidney B.A., Jackson M.L.: Mutational analysis of tumor suppressor gene p53 in feline vaccine site associated sarcomas. *J. Am. Vet. Res.* 2000, **61**, 1277–1281.
- Mucha D., Laberke S., Meyer S., Hirschberger J.: Lack of association between p53 SNP and FISS in a cat population from Germany. *Vet. Comp. Oncol.* 2012, doi: 10.1111/j.1476-5829.2012.00344.x.
- 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.: Preoperative radiotherapy for vaccine associated sarcoma in 92 cats. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2002, **43**, 473–479.
- Giudice C., Stefanello D., Sala M., Cantatore M., Russo F., Romussi S., Travetti O., Di Giancamillo M.D., Grieco, V.: Feline injection-site sarcoma: recurrence, tumor grading and surgical margin status evaluated using the threedimensional histological technique. *Vet. J.* 2010, **186**, 84–88.
- Martano M., Morello E., Ughetto M., Iussich S., Petterino C., Cascio P., Buracco P.: Surgery alone versus surgery and doxorubicin for the treatment of feline injection-site sarcomas: a report on 69 cases. *Vet. J.* 2005, **170**, 84–90.
- Kazula A., Kazula E.: Proteasomy, a nowe kierunki terapii, *Farm. Pol.* 2009, **65**, 511–523.
- Cerutti F., Martano M., Morello E., Buracco P., Cascio P.: Proteasomes are not a target for doxorubicin in feline injection-site sarcoma. *J. Comp. Pathol.* 2010, **143**, 164–72.
- Mantur M., Koper O.: Płytkopochodny czynnik wzrostu – budowa, rola i jego receptory. *Pol. Merk. Lek.* 2008, **24**, 140, 173–176.
- Hendrick M.J.: Feline vaccine-associated sarcomas. *Cancer Investig.* 1999, **17**, 273–277.
- Mattie J. Hendrick: Musings on feline injection site sarcomas. *Vet. J.* 2011, **188**, 130–131.
- Katayama R., Huelmeyer M.K., Marr A.K., Kurzman I.D., Thamm D.H., Vail D.M.: Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor activity and increases chemosensitivity in feline vaccine-associated sarcoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2004, **54**, 25–33.
- Lachowicz J.L., Post G.S., Brodsky E.: A phase I clinical trial evaluating imatinib mesylate (Gleevec) in tumor-bearing cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2005, **19**, 860–864.
- Lawrence J., Saba C., Gogal R. Jr, Lamberth O., Vandelpas M., Hurley D., Dubreuil P., Hermine O., Dobbins K., Turek M.: Masitinib demonstrates anti-proliferative and pro-apoptotic activity in primary and metastatic feline injection-site sarcoma cells. *Vet. Comp. Oncol.* 2012, **10**, 143–154.
- Hampel V., Schwarz B., Kempf C., Kostlin R., Schillinger U., Kuchenhoff H., Fenske N., Brill T., Hirschberger J.: Adjuvant immunotherapy of feline fibrosarcoma with recombinant feline interferon-omega. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, **21**, 1340–1346.
- Kuntz C., Dernel W., Powers B.: Prognostic factors for surgical treatment of soft-tissue sarcomas in dogs: 75 cases (1986–1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1997, **211**, 1147–1151.
- Powers B.E., Hoopes P.J., Ehrhart E.J.: Tumour diagnosis, grading, and staging. *Sem. Vet. Med. Surg.* 1995, **10**, 158–167.
- Schulman F.Y.: Thoughts on grading systems for soft tissue sarcomas. Lett. to the Editor, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008, **2**, 233.
- Romanelli G., Marconato L., Olivero D.: Analysis of prognostic factors associated with injection-site sarcomas in cats: 57 cases (2001–2007). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008, **232**, 1193–1199.
- Day M.J., Horzinek M.C., Schultz R.D.: WSAVA guidelines for the vaccination of dogs and cats. *J. Small Anim. Pract.* 2007, **48**, 528–541.
- Day M.J., Horzinek M.C., Schultz R.D.: WSAVA guidelines for the vaccination of dogs and cats. *J. Small Anim. Pract.* 2010, **51**, 338–356.
- ABCD, The European Advisory Board on Cat Diseases. Guidelines. <http://abcdvets.org/guidelines/index.asp> (accessed 9 January 2012).
- R.S. Dean, D.U. Pfeiffer, V.J. Adams: Feline vaccination practices and protocols used by veterinarians in the United Kingdom. *Vet. J.* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.02.024>
- Zabielska K., Lechowski R., Król M., Pawłowski K.M., Motyl T., Dolka I., Żbikowski A.: Derivation of feline vaccine-associated fibrosarcoma cell line and its growth on chick embryo chorioallantoic membrane – a new in vivo model for veterinary oncological studies. *Vet. Res. Commun.* 2012, DOI 10.1007/s11259-012-9535-9.

Dr hab. Rafał Sapierzynski,  
e-mail: rafal\_sapierzynski@sggw.pl