

# POSTVAKCINALNI FIBROSARKOM MAČKE

## Post-vaccinal fibrosarcoma in a cat



Huber, D., A. Beck

### Sažetak

**P**ostvaccinalni fibrosarkom izrazito je agresivan oblik tumora podrijetlom od fibroblasta. Njegov je razvoj povezan s malignom alteracijom fibroblasta uzrokovanom kroničnom upalom, koja je najčešće posljedica aplikacije vakcina protiv bjesnoće ili virusa mačje leukemije. Obilježen je brzim te infiltrativnim, zrakastim rastom putem fascija što zahtijeva rano uklanjanje sa širokim i dubokim marginama ekscizije. Ako margine nisu zadovoljavajuće, dolazi do recidiva koji su lokalno agresivniji od prvotno odstranjenog tumora. Česti recidivi zahtijevaju opetovano kirurško uklanjanje te smanjuju kvalitetu života mačke, zbog čega većina mačaka s ovom dijagnozom bude eutanazirana. Ovdje je prikazan slučaj pravodobne ekscizije postvaccinalnog fibrosarkoma s kratkim osvrtom na dosadašnje spoznaje o etiologiji, morfologiji i mogućnostima liječenja ovog malignog tumora mačaka specifične etiologije.

**Ključne riječi:** postvaccinalni fibrosarkom mačaka, histopatološka dijagnostika, adjuvans vakcine, kronična upala, protokol prevencije

### Abstract

Post-vaccinal fibrosarcoma is a highly malignant tumour of fibroblast origin. The development of this tumour is associated with malignant alteration of fibroblasts, caused by chronic inflammation. The most common causes of chronic inflammation in these cases are rabies or feline leukaemia virus vaccines. Post-vaccinal fibrosarcoma is characterised by rapid and radial growth, which necessitates early excision with broad and deep margins. With tight margins, relapse is common, with the development of a more malignant version of the primary tumour. This requires repeated surgery and causes reduced life quality of the cat, often leading to euthanasia. We present a case of the correct excision of a post-vaccinal fibrosarcoma in a cat, with a short review of current knowledge about aetiology and morphology, and treatment options.

**Keywords:** feline post-vaccinal fibrosarcoma, histopathological diagnosis, vaccinal adjuvant, chronic inflammation, prevention protocol

### Opis slučaja

Vlasnik dovodi mačka, starog devet godina, na pregled zbog pojave „kvrge“ veličine oraha s lijeve strane prsnoga koša. Iz kartoteke pacijenta vidljivo je da se mačka redovito vakcinira protiv bjesnoće zbog adrese stanovanja u neposrednoj blizini šume. Posljednja anti-rabična vakcinacija provedena je godinu dana prije pojave „kvrge“ u koži. Kliničkim je pregledom utvrđeno da se radi o nodulu promjera oko 2 cm smještenom

s lijeve strane u potkožju toraksa. Nodul je prekriven nepromijenjenom kožom obraslom dlakom te je pomičan na podlozi.

U općoj anesteziji provedeno je kirurško uklanjanje nodula s okolnim zdravim tkivom. U svrhu identifikacije tkiva koje je proliferiralo, odstranjeni je nodul fiksiran u 10 %-tnom neutralnom formalinu te je dostavljen na histopatološku pretragu.

Doroteja HUBER, dr. med. vet., asistent, dr. sc. Ana BECK, dr. med. vet., docent, Zavod za veterinarsku patologiju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, e-mail: dhuber@vef.hr

Mikroskopski je utvrđena slabo ograničena, neinkapsulirana tumorska masa u zoni koja se proteže od razine donjeg dermalnog plexusa te u dubini zahvaća potkožje i potkožno mišićje. Objektivne dimenzije nodula iznose 2,1 cm u širinu i 1,7 cm u dubinu tkiva. Tumor pokazuje infiltrativan rast kroz duboki sloj dermisa, panikulusa te prvi sloj potkožnih mišića. Tumor na periferiji pokazuje specifičnu fibroznu arhitekturu u obliku nepravilno isprepletanih snopova i vrtloga, sastavljenih od pleomorfnihi vretenastih stanica (anaplastični fibroblasti) uklopljenih u obilnu kolagenu stromu. Jezgre su ovalne ili okrugle (anizokarioza) te sadržavaju po jedan bizarni nukleolus. Anaplastični fibroblasti očituju umjeren stupanj različitosti u veličini i obliku citoplazme, koja je vretenasta ili zdepasta bez naglašenih staničnih margina (anizocitoza). U centralnom dijelu tumora nalazi se hipereozinofilna nekrotična zona nepravilna oblika koja čini oko 30 % uzorka, a neposredno uz rub nekroze nalaze se visoko anaplastične i multinuklearne tumorske stanice. Izgled ovih stanica varira od zvjezdolikih do trokutastih stanica, sa znatno većim volumenom citoplazme i jezgre u odnosu na ranije opisane fibroblaste (visoko anaplastični fibroblasti). Broj mitozā, koji je u ovoj zoni manji od 4, kao i prisutnost atipičnih multinuklearnih stanica, upućuje na to da se u centru tumora nalaze zone staničnog rasta s izraženijim kriterijima malignosti.

Na rubovima tumora nalaze se perivaskularni upalni infiltrati sastavljeni od limfocita. Razgraničenje između tumora i okolnog nepromijenjenog tkiva sastoji se od pravilnog urastanja visokodiferenciranih anaplastičnih fibroblasta u strukture potkožnih mišića, masnog tkiva i kolagenih elemenata dubokog slo-

ja dermisa. Međutim, razmak između anaplastičnih fibroblasta i rubova ekscizije zdravog tkiva iznosi 5 do 7 mm što čini margine ekscizije zadovoljavajućim.

**Dijagnoza:** Postvakcinalni fibrosarkom, stupanj malignosti I.

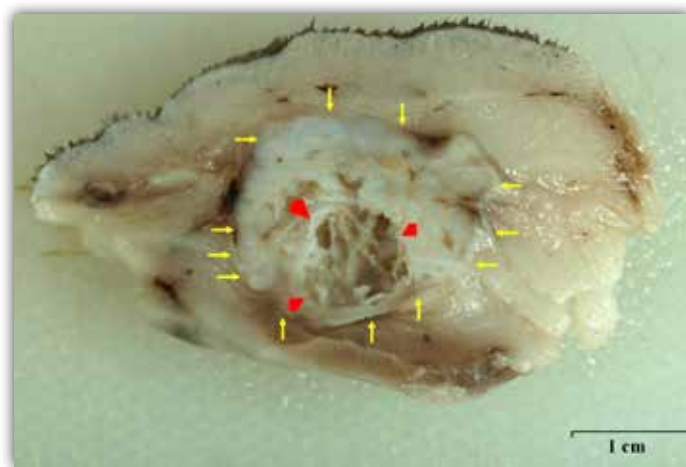
**Makroskopski izgled** tumora prikazan je na slici 1.

**Patohistološki nalaz** prikazan je na slikama 2. i 3.

### Komentar

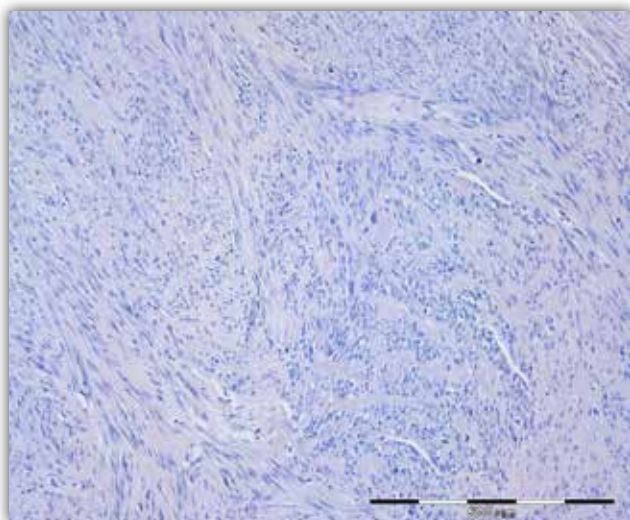
Jedna od neželjenih komplikacija vakcinacije mačaka jest razvoj postvakcinalnih sarkoma, tj. pojava tumora mezenhimnog podrijetla koji mogu imati histomorfološka obilježja fibrosarkoma, miofibroblastičnog fibrosarkoma, mikrosarkoma, rabdomiosarkoma, osteosarkoma ili hondrosarkoma (Gross i sur., 2005.).

Mehanizam razvoja tih sarkoma nije sasvim razjašnjen, ali pretpostavlja se da dugotrajna upala inducirana vakcinacijom dovodi do poremećenog odgovora mezenhimnog tkiva u procesu cijeljenja rane s konačnom neoplastičnom transformacijom (Ginn i sur., 2007.). Uzrok kronične upale jest adjuvans vakcine, tvar čija je uloga da pojača imunski odgovor vakcinirane jedinke, a time i poveća efikasnost vakcinacije (Gross i sur., 2005.; Ginn i sur., 2007.). Najčešći adjuvans u vakcinama jest aluminij (Hendrick i sur., 1992.; Gross i sur., 2005.; Ginn i sur., 2007.). Prekomjerna upalna reakcija na vakcinu djelomično je i genetski određena, pa je u nekih mačaka s postvakcinalnim sarkomom dokazana mutacija u *p53* genu (Banerji i sur., 2007.).

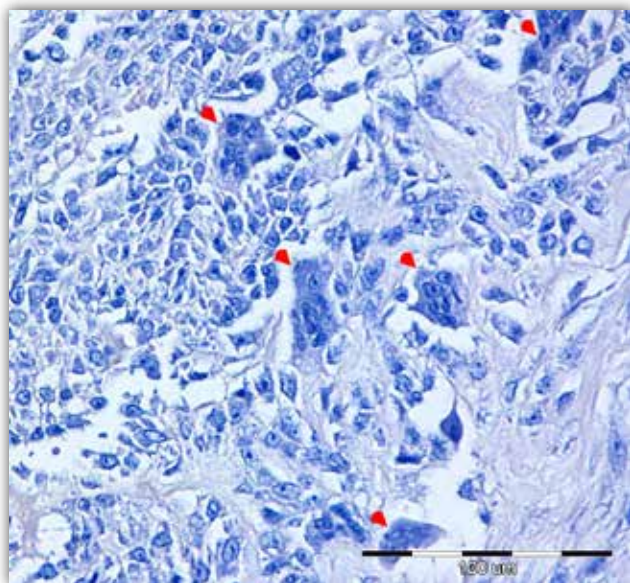


Slika 1. Poprečni presjek kroz kožu i potkožje dostavljenog tkiva, nakon 24-satne fiksacije u 10 %-tnom neutralnom formalinu. Nodul lociran u potkožju, prekriven je neoštećenom kožom obraslom dlakom. U centralnom dijelu uzorka nalazi se bijela nodularna masa (žute strelice) koja je dobro ograničena i u svom središtu sadržava pseudociste (crvene strelice) koje su nastale zbog gubitka tekuće nekrotične mase prilikom izvedbe poprečnog presjeka kroz nodul.

Postvakcinalni fibrosarkom (PVF) izrazito je agresivan oblik neoplazme podrijetlom od fibroblasta i njegov je razvoj povezan s kroničnom upalom, najčešće kao posljedica vakcinacije mačaka protiv bjesnoće ili mačjeg virusa leukemije (FeLV) (Hen-



Slika 2. Histološki izgled rubnih dijelova fibrosarkoma: nepravilni smjerovi toka snopova anaplastičnih fibroblasta te kolagena stroma. Bojenje hemalaun-eozin (H&E), povećanje 100 x.



Slika 3. Histološki prikaz područja tumora neposredno uz granicu centralne nekroze. Naglašeni gubitak kolagene strome koji prati nizak stupanj diferencijacije fibroblasta, što se očituje povećanjem veličine jezgara i njihovim pleomorfizmom (anizokarioza) te naglašenom raznolikosti volumena i oblika citoplazme stanica (anizocitoza). U vidnom polju nalaze se i brojne multinuklearne tumorske stanice (strelice) (H&E, 400 x).

drick i sur., 1992.; Gross i sur., 2005.). Iako je PVF prvotno povezan s vakcinacijom, danas je poznato da bilo koja kronična upala može dovesti do njegova razvoja (Kass i sur., 2003.). Vjerojatnost da će mačka razviti tumor nakon vakcinacije iznosi 1 : 1000 do 1 : 10 000 (Goldschmidt i Hendrick, 2002.). Razdoblje između vakcinacije i pojave tumora varira od 3 mjeseca do 3,5 godina (Ginn i sur., 2007.). Tumor se može pojaviti nakon jednokratne ili višekratne aplikacije vakcine (North i Banks, 2009.). Prosječna dob u kojoj je PVF zabilježen iznosi 8,1 godinu (Hendrick i sur., 1994.). Vjerojatnost razvoja PVF-a smanjuje se sa starošću mačke (Goldschmidt i Hendrick, 2002.; Telma, 2005.). Spolna i pasminska predispozicija nisu uočene (Goldschmidt i Hendrick, 2002.; North i Banks, 2009.).

Regija tijela na kojoj se u koži pojavljuje PVF povezana je s uobičajenim mjestima aplikacije vakcine; u potkožju vrata, prsnoga koša, slabina ili stražnjih nogu (Goldschmidt i Hendrick, 2002.; Ginn i sur., 2007.). Klinički nalaz PVF-a obilježen je pojavom ograničenog potkožnog nodula koji može biti pojedinačan ili reznjevite multinodularne građe. Na dodir su PVF bezbolni. Ovisno o veličini i stupnju infiltracije u potkožno mišićje i fascije, mogu biti pomični ili nepomični na podlozi (Goldschmidt i Hendrick, 2002.; Ginn i sur., 2007.). Na poprečnom presjeku ekscizijske biopsije obilježava ih parenhim bijele boje koji je pričvršćen u okolno vezivno, masno ili mišićno tkivo. Centralni dijelovi PVF-a često su mekani ili tekući, jer su ispunjeni vodenastom ili blago mukoznom tekućinom nastalom zbog nekroze tumorskih stanica (Goldschmidt i Hendrick, 2002.; North i Banks, 2009.). Nekroza tumorskih stanica nastaje zbog hipoksije koja je posljedica brzog tumorskog rasta (Goldschmidt i Hendrick, 2002.; Gross i sur., 2005.). Razvoj krvnih žila ne može pratiti brzi rast tumora, stoga u dijelovima tumora koji su najudaljeniji od krvnih žila dolazi do umiranja stanica zbog nedostatka kisika (North i Banks, 2009.).

Patohistološka pretraga odlučujuća je u dijagnozi (Goldschmidt i Hendrick, 2002.). Citološkom pretragom može se postaviti tek sumnja na PVF, jer ne postoji razlika u citomorfologiji aktiviranih fibroblasta kronične upale i anaplastičnih fibroblasta u sarkomu (Goldschmidt i Hendrick, 2002.). Osim toga, prilikom punkcije može se dogoditi da se punktira nekrotični centar tumora što rezultira nereprezentativnim uzorkom za citološku dijagnostiku (Goldschmidt i Hendrick, 2002.; Gross i sur., 2005.).

Histološka slika PVF-a odgovara tumoru mezenhimnog podrijetla, građenom od isprepletenih snopova vretenastih fibroblasta (Goldschmidt i Hen-

drick, 2002.; Ginn i sur., 2007.). PVF može biti obavijen vezivnotkivnom kapsulom koja u potpunosti ili djelomično odvađa tumor od priležećeg tkiva (Goldschmidt i Hendrick, 2002.). Usprkos djelomičnoj prisutnosti kapsule te makroskopskom izgledu koji oda je dojam ograničene tvorbe, histološki su prisutni tračci tumorskih stanica koji se šire putem fascija dublje u vezivno, masno i mišićno tkivo (Goldschmidt i Hendrick, 2002.; Ginn i sur., 2007.). Zbog takvog obrasca rasta tumor je najčešće dvostruko veći od mase koja je klinički vidljiva, što čini postizanje čistih margina, a time i kompletnu resekciju tumora, zahtjevnom (McEntee i Page, 2001.). Posljedice toga jesu česti recidivi u kojima se razvija neoplazma još malignijeg karaktera od prvotno odstranjenog tumora (Ginn i sur., 2007.). Broj kriterija malignosti u recidivima povećava se, ali ako se u primarnom ili recidiviranom tumoru ustanovi mitotski indeks veći od 5, mačke imaju kraći interval preživljavanja, odnosno kraći interval do ponovne pojave tumora (Ginn i sur., 2007.). Jedno od histoloških obilježja PVF-a jest nalaz perivaskularnih nakupina limfocita folikularna oblika, smještenih na rubnim dijelovima neoplastičnog bujanja (Goldschmidt i Hendrick, 2002.; Ginn i sur., 2007.). Osim limfocitnog upalnog odgovora, na marginama samog PVF-a mogu se naći i agregati makrofaga koji sadržavaju globularni sivi ili smeđi intracitoplazmatski materijal, odnosno fagocitirani adjuvansi vakcine (Goldschmidt i Hendrick, 2002.; Gross i sur., 2005.; Ginn i sur., 2007.).

Terapija izbora jest kirurška ekscizija sa širokim marginama sa svih strana, uključujući i duboku marginu (North i Banks, 2009.). Ovakva radikalna operacija doprinosi duljem razdoblju do remisije tumora te duljem intervalu preživljavanja (Davidson i sur., 1997.; Hershey i sur., 2000.). Metastatski potencijal ovog tumora veći je od metastatskog potencijala sarkoma koji nisu inducirani vakcinama te medijano vrijeme do pojave metastaza iznosi 265 dana (Romanelli i sur., 2008.). Metastaze se najčešće nalaze u regionalnom limfnom čvoru, medijastinumu i plućima (Goldschmidt i Hendrick, 2002.; Ginn i sur., 2007.). PVF uzrokuje visok mortalitet, jer se mačke zbog loše prognoze i smanjene kvalitete života, osobito pri pojavi recidiva, često eutanaziraju (Hendrick i sur., 1992.).

Kako nije moguće predvidjeti hoće li mačka razviti PVF nakon vakcinacije, izdane su preporuke za vakcinaciju mačaka od strane Američke radne skupine za postvakcinalne sarkome mačaka (engl. *American Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force*, VA-FSTF) 2009. godine (North i Banks, 2009.). Prema njihovim uputama potrebno je:

- Upoznati vlasnika s rizicima vakcinacije. Vlasniku treba napomenuti da redovito pregledava mjesto aplikacije vakcine. Pojavi li se kvrga na području aplikacije, vlasnik se treba što prije javiti veterinaru.
- Za uspješnost liječenja potrebno je odstraniti PVF što manjih dimenzija uz provedbu radikalnih margina ekscizije.
- Preporuka za mjesto aplikacije ovisno o vrsti vakcine:
  - a) vakcina protiv bjesnoće aplicira se u potkožje stražnje desne noge
  - b) vakcina protiv FeLV-a u potkožje stražnje lijeve noge
  - c) ostale vakcine apliciraju se u potkožje iznad desnog ramena.

Međulopatično područje treba izbjegavati prilikom aplikacije vakcine jer je vrlo teško postići adekvatne margine u potkožju ove regije tijela, osobito zbog blizine kralježnice.

Ako mačka ipak razvije PVF velikih dimenzija, vakcinacija na navedenim lokacijama omogućuje amputaciju noge, što je kirurški prihvatljivije i prognostički povoljnije od resekcija sa širokim marginama u području toraksa, vrata, glave ili trbušne stijenke.

- Potrebno je odstraniti sve tvorbe koji se nalaze na području aplikacije vakcine ako:
  - a) promjer tvorbe veći je od 2 cm
  - b) tvorba se povećava više od 4 tjedna nakon vakcinacije
  - c) tvorba je prisutna više od 3 mjeseca nakon vakcinacije.
- Ovim se protokolom osigurava odstranjivanje tvorbi za koje postoji velika vjerojatnost da se radi o PVF-u, rano u tijeku bolesti, kada je prognoza povoljnija.
- Odstranjenu tvorbu potrebno je poslati na histopatološku evaluaciju.

## Literatura

- BANERJI, N., V. KAPUR, S. KANJILAL (2007): Association of Germ-line Polymorphisms in the Feline *p53* Gene with Genetic Predisposition to Vaccine-Associated Feline Sarcoma. *J Hered* 98(5), 421-427.
- DAVIDSON, E. B., C. R. GREGORY, P. H. KASS (1997): Surgical excision of soft tissue fibrosarcomas in cats. *Vet Surg* 26, 265-269.

- GINN, P. E., J. E. K. L. MANSELL, P. M. RAKICH (2007): Skin and appendages. U: Grant Maxie, M.: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals, Volume 1. Elsevier Limited, Philadelphia, SAD (553-781).
- GOLDSCHMIDT, M. H., M. J. HENDRICK (2002): Tumors of the Skin and Soft Tissues. U: Meuten, D.J.: Tumors in Domestic Animals, 4th Edition. Blackwell Publishing Company, Iowa, SAD (45-118).
- GROSS, T. L., P. J. IHRKE, E. J. WALDER, V. K. AFFOLTER (2005): Other Mesenchymal tumors. In: Skin diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnoses, Second Edition. (Gross, T. L., P. J. Ihrke, E. J. Walder, V. K. Affolter, Eds.), Blackwell Science Ltd., UK, USA, Australia, pp. 797-812.
- HENDRICK, M. J., M. H. GOLDSCHMIDT, F. S. SHOFER, Y. Y. WANG, A. P. SOMLYO (1992): Post-vaccinal sarcomas in the cat: Epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminium. Cancer Res 52(19), 5391-5394.
- HENDRICK, M. J., F. S. SHOFER, M. H. GOLDSCHMIDT, J. HAVILAND, S. H. SCHELLING, S. J. ENGLER, J. M. GLIATTO (1994): Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at non-vaccination sites in cats: 239 cases (1991-1992). J Amer Vet Med Assoc 205, 1425-1429.
- HERSHEY, A. E., K. U. SORENMO, M. J. HENDRICK, F. S. SHOFER, D. M. VAIL (2000): Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986-1996). J Amer Vet Med Assoc 216, 58-61.
- KASS, P. H., W. L. SPANGLER, M. J. HENDRICK, L. D. MCGILL, D. G. ESPLIN, S. LESTER, M. SLATER, E. K. MEYER, F. BOUCHER, E. M. PETERS, G. G. GOBAR, T. HTOO, K. DECILE (2003): Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. J Am Vet Med Assoc 223(9), 1283-1292.
- Mcentee, M. C., R. L. PAGE (2001): Feline vaccine-associated sarcomas. J Vet Intern Med 15, 176-182.
- NORTH, S., T. BANKS (2009): Sarcomas of the skin and subcutaneous tissues. U: North, S., T. Banks: Small Animal Oncology – An introduction. Elsevier Limited, Philadelphia, SAD (197-208).
- ROMANELLI, G., L. MARCONATO, D. OLIVERO, F. MASSARI, E. ZINI (2008): Analysis of prognostic factors associated with injection-site sarcomas in cats: 57 cases. J Am Vet Med Assoc 232(8), 1193-1199.

## Colombia is Passion

### 41<sup>ST</sup> WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION CONGRESS

27-30 September, 2016 | Cartagena, Colombia

