

Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

# Estudo Clínico retrospectivo de Hemangiossarcoma no cão

Dissertação de Mestrado  
Medicina Veterinária

Diana Isabel Araújo Marques

**Orientador:** Professora Doutora Felisbina Luísa Pereira Guedes  
Queiroga

**Coorientador:** Professor Doutor António Hugo Andrade Gregório



Vila Real, 2018

Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

# Estudo Clínico retrospectivo de Hemangiossarcoma no cão

Dissertação de Mestrado  
Medicina Veterinária

Diana Isabel Araújo Marques

**Orientador:** Professora Doutora Felisbina Luísa Pereira Guedes  
Queiroga

**Coorientador:** Professor Doutor António Hugo Andrade Gregório

Composição do júri:

---

---

---

Vila Real, 2018

## **Declaração**

**Nome:** Diana Isabel Araújo Marques

**C.C:** 14149083

**Telemóvel:** +351919894712

**Correio eletrónico:** diana92marques@gmail.com

**Designação do mestrado:** Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

**Título da dissertação de mestrado em medicina veterinária:** Estudo retrospectivo de Hemangiossarcoma no cão

**Orientador:** Professora Doutora Felisbina Luísa Pereira Guedes Queiroga

**Ano de conclusão:** 2018

Declaro que esta dissertação de mestrado é resultado da minha pesquisa e trabalho pessoal e da orientação do meu supervisor. O seu conteúdo é original e todas as fontes consultadas estão devidamente mencionadas no texto e na bibliografia final. Declaro ainda que este trabalho não foi apresentado em nenhuma outra instituição para obtenção de qualquer grau académico.

Vila Real, Outubro de 2018

"A compaixão para com os animais é das mais nobres virtudes da natureza humana."

(Charles Darwin)

“”

## **Agradecimentos**

Com o terminar deste percurso, resta-me agradecer a todos que, de variadas formas, contribuíram para a realização desta dissertação. Pelo apoio, compreensão, ajuda, conhecimento, trabalho, paciência e dedicação, a todos o meu muito obrigada!

À Professora Felisbina Queiroga em primeiro, por ter aceitado orientar esta dissertação. Por toda a ajuda, partilha de conhecimentos, dedicação, disponibilidade e paciência demonstradas ao longo destes meses.

Ao Dr. Hugo Gregório, por ter aceitado ser meu co-orientador. Por todo o apoio e partilha de conhecimentos ao longo dos 6 meses de estágio, por ter fundamentado o meu interesse pela medicina veterinária, especialmente pela oncologia, demonstrando-me o tipo de médica veterinária que eu gostaria de ser. Também pela ajuda e disponibilidade na elaboração da dissertação.

A toda a equipa do Centro Hospitalar Veterinário o meu sincero agradecimento, por me terem recebido tão bem, pelos conhecimentos partilhados, pela amizade, pela paciência e pelos bons momentos passados durante o estágio. Aos “super estagiários” pela amizade, entreajuda e boa disposição nas horas de trabalho, em especial à Inês e ao Tiago.

A toda a equipa do Centro Oncologico Veterinário, em Bolonha, por me terem acolhido e pela partilha de conhecimentos. Um especial agradecimento à Dra. Laura Marconato pelo vasto conhecimento partilhado.

A todos os meus amigos da universidade, que foram como família ao longo do curso. Por todos os maravilhosos momentos partilhados e pela ajuda e carinho nos piores momentos. Levo-vos no coração.

Ao André por ser o meu pilar, pelo carinho, paciência e amor nos últimos anos e também pela grande amizade nos primeiros 5 anos de curso.

À minha família Araújo, (aos meus tios, primos, avós), ao Amílcar, à minha irmã e ao meu pai por toda a ajuda, disponibilidade e carinho ao longo do meu curso. Sem vós seria impossível ter terminado esta jornada.

Um beijinho à minha avó Adelaide por ser uma fonte de inspiração e de força, espero deixa-la orgulhosa onde quer que esteja.

À minha mãe, por ser a melhor mãe do mundo, e por todos os esforços que fez e faz por mim, por ter superado todos os maus momentos e continuar cá com a mesma força, coragem e boa disposição que sempre a caracterizou. Porque por mais voltas que a vida dê, não há nada melhor do que voltar para o colo dela no final.

## Resumo

Com o aumento da esperança média de vida dos animais, cresce também a incidência de doenças relacionadas com a idade. Dentro destas, as neoplasias são uma doença com elevada incidência. O hemangiossarcoma (HSA) é uma neoplasia maligna de origem endotelial vascular, cujo órgão primário mais afetado é o baço e, ocorre com maior frequência nos cães em comparação com as demais espécies. É mais frequente em animais com idades entre oito e treze anos e apresenta sinais, muitas vezes, inespecíficos. Esta neoplasia é diagnosticada recorrendo a vários métodos de diagnóstico clínico, imagiológico e histopatológico, sendo a biopsia seguida de avaliação histopatológica o método de referência. O tratamento de eleição continua a ser a cirurgia associada a protocolos de quimioterapia adjuvante com doxorubicina, embora nos últimos anos tenham sido efetuados vários estudos com outros fármacos, com a finalidade de melhorar o prognóstico.

Este trabalho teve como objetivo o estudo do hemangiossarcoma em cães, na sua índole epidemiológica e clínica, assim como o valor prognóstico das variáveis estudadas. Neste estudo fez-se uma análise retrospectiva das características clínicas de 31 cães diagnosticados com HSA no Centro Hospitalar Veterinário, de 2012 a 2017. A presença de HSA foi mais frequente em cães SRD e em animais da raça Labrador e Boxer. Dos 31 animais incluídos no estudo, a maioria eram machos e de raça indeterminada. A raça Labrador foi a que apresentou maior incidência dentro das raças puras (n=6), seguida das raças boxer (n=4) e Golden Retriever (n=2). Quando se ajustou a frequência das raças à demografia do hospital, a diferença foi estatisticamente significativa para a raça Labrador ( $p=0,02$ ), e para a raça Boeiro de Berna ( $p=0,015$ ), no entanto as outras raças não apresentaram diferença estatística quando comparadas à frequência de raças do CHV.

Uma elevada percentagem dos animais desta amostra foram admitidos em choque, com anemia, trombocitopenia e hemoabdomen, no entanto nenhuma destas variáveis demonstrou associação estatística significativa com a Sobrevida Total ( $p>0,05$ ) nem com a Sobrevida Livre de Doença ( $p>0,05$ ). O estadiamento clínico, a localização do tumor e o tipo de tratamento a que os animais foram submetidos, também não revelaram associação com o prognóstico na análise da sobrevida ( $p>0,05$ ). Neste trabalho, obtiveram-se resultados médios de Sobrevida Total de 256 dias e de Sobrevida Livre de Doença de 135 dias, fundamentando a literatura descrita de que este tumor tem mau prognóstico mesmo quando se realiza tratamento multimodal com recurso a cirurgia seguida de quimioterapia.

Da realização deste estudo podemos concluir que pelo fato do hemangiossarcoma ser um tumor maligno de comportamento agressivo e elevado potencial metastático, é

importante que os médicos veterinários estejam familiarizados com as várias apresentações clínicas, a fim de poderem realizar um diagnóstico atempado desta neoplasia.

**Palavras-chave:** hemangiossarcoma, cão; epidemiologia; prognóstico

## **Abstract**

With the increase in the average life expectancy of animals, an incidence of age-related diseases is also increasing. Within this, cancer is the pathology with high incidence. Hemangiosarcoma is a malignant neoplasm of vascular endothelial origin. The main primary organ affected is the spleen, and occurs more frequently in dogs compared to other species. It is more frequent in animals with age between 8 and 13 years and clinical signs are often non-specific. This tumor is diagnosed using several clinical exams, in which the biopsy and histopathological findings are the best method of diagnosis. The treatment of choice continues to be the surgery associated with protocols with doxorubicin, in order to improve the prognosis.

This paper aimed to study the hemangiosarcoma in dogs, their epidemiological and clinical nature, as well as the prognostic value of the studied variables. In this work, a retrospective analysis was made from the clinical features of 31 dogs diagnosed with HSA at the Centro Hospitalar Veterinário from 2012 to 2017. The presence of HSA was more frequent in mixed breed and in Labrador and Boxer. Of the 31 animals included in the study, the majority were male and mixed race. The Labrador breed was the one with the highest incidence within the pure breeds ( $n = 6$ ), followed by the boxer breeds ( $n = 4$ ) and Golden Retriever ( $n = 2$ ). When the breed frequency was adjusted to hospital demographics, the difference was statistically significant for the Labrador breed ( $p = 0.02$ ), and for the Bernese Mountain dog breed ( $p = 0.015$ ), however the other breeds showed no difference compared to the frequency of CHV's breeds.

A high percentage of the animals in this sample were admitted at the hospital with signs of shock, with anemia, thrombocytopenia and hemoabdomen, but none of these variables showed statistical significance association with Total Survival ( $p > 0.05$ ) or Disease Free Survival ( $p > 0, 05$ ). Clinical staging, tumor location and type of treatment to which the animals were submitted also showed no association with prognosis in survival analysis ( $p > 0.05$ ). In this study, mean results of 256-day Total Survival and 135-day Disease Free Survival were obtained. Based on the literature described, this tumor has poor prognosis even when performing multimodal treatment with surgery followed by chemotherapy.

From this study we can assume that hemangiosarcoma is a malignant tumor with aggressive behavior and high metastatic potential. It is important that veterinarians stand familiar with the various clinical presentations in order to be able to make a timely diagnosis of this tumour.

**Keywords:** hemangiosarcoma, dog; epidemiology; prognosis

## Índice

Agradecimentos .....	III
Resumo.....	IV
Abstract.....	VI
Índice Tabelas.....	IX
Índice Gráficos .....	X
Índice de Quadros.....	XI
Índice de Imagens.....	XII
Lista de abreviaturas .....	XIII
1. Introdução.....	- 1 -
1.1. Epidemiologia .....	- 1 -
1.2. Etiologia .....	- 2 -
1.3. Apresentação clínica.....	- 2 -
1.3.1. Localização .....	- 2 -
1.3.2. Baço.....	- 3 -
1.3.3. Coração .....	- 3 -
1.3.4. Pele.....	- 4 -
1.3.5. Fígado.....	- 4 -
1.3.6. Outros locais .....	- 5 -
1.4. Locais de Metastização.....	- 7 -
1.5. Síndromes paraneoplásicas.....	- 8 -
1.6. Estadiamento clínico .....	- 9 -
1.7. Diagnóstico .....	- 9 -
1.7.1. Exame físico .....	- 10 -
1.7.2. Analítica sanguínea e bioquímica clínica .....	- 10 -
1.7.2.1. Hemograma e testes de coagulação .....	- 10 -
1.7.2.2. Análises bioquímicas .....	- 11 -
1.7.3. Electrocardiograma.....	- 11 -
1.7.4. Citologia do fluido do pericárdio.....	- 12 -
1.7.5. Imagiologia .....	- 12 -
1.7.5.1. Radiografia torácica e abdominal .....	- 12 -
1.7.5.2. Ecocardiografia .....	- 13 -

1.7.5.3.	Ecografia Abdominal .....	- 13 -
1.7.5.4.	Ressonância Magnética e Tomografia Computorizada .....	- 14 -
1.7.6.	Histopatologia.....	- 15 -
1.7.7.	Imunohistoquímica.....	- 16 -
1.7.8.	Tomografia por Emissão de Positrão – Tomografia Computorizada (PET-CT) - 17 -	
1.8.	Diagnósticos diferenciais.....	- 17 -
1.9.	Tratamento.....	- 18 -
1.9.1.	Cirurgia.....	- 18 -
1.9.2.	Quimioterapia .....	- 18 -
1.9.3.	Quimioterapia convencional .....	- 19 -
1.9.4.	Quimioterapia metronômica .....	- 20 -
1.9.5.	Radioterapia .....	- 22 -
1.10.	Prognóstico .....	- 22 -
2.	Objetivos .....	- 25 -
3.	Material e Métodos .....	- 26 -
3.1.	Animais admitidos a estudo.....	- 26 -
3.2.	Procedimentos Estatísticos .....	- 26 -
4.	Resultados.....	- 28 -
4.1.	Caracterização da amostra .....	- 28 -
4.2.	Seguimento da doença .....	- 31 -
4.3.	Relação da sobrevida com as variáveis clínicas analisadas .....	- 31 -
5.	Discussão .....	- 39 -
6.	Conclusão.....	- 44 -
7.	Bibliografia.....	- 45 -

## Índice Tabelas

Tabela 1 Classificação histológica de hemangiossarcoma em cães. Adaptado de (Moore et al. 2017).....	- 16 -
Tabela 2 Protocolos de quimioterapia para tratamento de hemangiossarcoma. Adaptado de (Clifford et al. 2000).....	- 19 -
Tabela 3 Tempos de sobrevivência em cães com HSA e diferentes tratamentos. Adaptado de (Pastor J. 2002).....	- 24 -
Tabela 4 Frequência absoluta (n) e frequência relativa (%) do gênero e raça dos animais incluídos no estudos.....	- 28 -
Tabela 5 Frequência absoluta (n) e frequência relativa (%) de várias características clínicas .....	- 29 -
Tabela 6 Frequência absoluta (n) e frequência relativa (%) de várias características clínicas (continuação).....	- 30 -
Tabela 7: Tempos de Sobrevida Total e Sobrevida Livre de Doença para os animais do estudo .....	- 31 -

## Índice Gráficos

Gráfico 1 Curva de Kaplan-Meier da sobrevida. ....	- 32 -
Gráfico 2 Curva de Kaplan-Meier de sobrevida de entrada em emergência no hospital.....	- 32 -
Gráfico 3 Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência de animais com entrada com hemoabdómen. ....	- 33 -
Gráfico 4 Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência de animais com entrada com anemia. ....	- 33 -
Gráfico 5 Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência de animais com entrada com trombocitopenia.....	- 34 -
Gráfico 6 Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência de animais consoante o estadiamento clínico.....	- 34 -
Gráfico 7 Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência de animais consoante o estadiamento clínico, comparando o estadiamento I versus (vs) o estadiamento II e III. .	- 35 -
Gráfico 8 Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência de animais com HSA cutâneo .....	- 35 -
Gráfico 9 Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência de animais submetidos a cirurgia vs cirurgia + quimioterapia .....	- 36 -
Gráfico 10 Gráfico de Kaplan-Meier para o período livre de doença. ....	- 36 -
Gráfico 11 Curva de Kaplan-Meier para o período livre de doença (PFI) para animais com hemoabdómen.....	- 37 -

## Índice de Quadros

Quadro 1 Estadiamento clínico para hemangiossarcoma canino. Adaptado Annete N. Smith (2003).....	- 9 -
--	-------

## Índice de Imagens

Imagem 1 Vista paraesternal cranial esquerda - imagem do átrio direito: massa na aurícula direita, indicada pela seta azul. Efusão pericárdica e colapso diastólico do átrio direito (indicativo de tamponamento cardíaco) indicada pela seta amarela. ....	- 13 -
Imagem 2 Ecografia do baço. É possível observar uma massa hipoecóica. Imagem gentilmente cedida por Centro Hospitalar Veterinário. Imagem gentilmente cedida por CHV. ....	- 14 -
Imagem 3 Lesão macroscópica de um HSA esplênico. Imagem gentilmente cedida por CHV. ....	- 15 -

## Lista de abreviaturas

- > - Maior
- < - Menor
- ± - Mais ou menos
- % – Percentagem
- AC – Doxorrubicina e Ciclofosfamida
- AD – Átrio direito
- ADTIC – Doxorrubicina e Dacarbazina (
- AINE – Anti-inflamatório não esteroide
- bFGF: Basic fibroblast growth factor
- CID – Coagulação intravascular disseminada
- CGA – Campo de Grande Ampliação
- CHV – Centro Hospitalar Veterinário
- cm – Centímetro
- COX-2 – Cicloxigenase 2
- DP – Desvio padrão
- DOX – Doxorrubicina
- HSA – Hemangiossarcoma
- IV – Intravenoso
- ECG – Eletrocardiograma
- L-MTP – Lipossoma muramil-tripeptido fosfatiletanolamina
- mg – Miligrama
- MV – Medicina Veterinária
- m<sup>2</sup> – Metro quadrado
- n – Número
- PE – Efusão Pericárdica
- PET-CT Tomografia por Emissão de Positrão – Tomografia Computorizada
- QM – Quimioterapia metronómica
- RM – Ressonância Magnética
- SID – Uma vez por dia
- SLD – Sobrevida Livre de Doença
- SPSS – Statistical Package for the Social Sciences
- SRD – Sem raça definida
- ST – Sobrevida Total
- TC – Tomografia Computorizada

TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral alfa.

TNM – Tumor, Linfonodo, Metástase

VAC – Vincristina, Doxorrubicina e Ciclofosfamida

VEGF – Fator de crescimento do endotélio vascular

VEGFR2 – Recetor 2 para o fator de crescimento do endotélio vascular

VPC – Contração ventricular prematura

Vs. – Versus

## 1. Introdução

O hemangiossarcoma é um tumor maligno bastante comum em cães, que provém das células endoteliais vasculares (Dervisis et al. 2011). É um tumor com comportamento muito agressivo associado a baixos tempos de sobrevivência devido à sua elevada taxa de metastização (Pastor 2002, Regan et al. 2016). Esta neoplasia ocorre mais frequentemente no cão do que nas outras espécies domésticas, representando aproximadamente 5% das neoplasias primárias não cutâneas e 12-21% das neoplasias mesenquimais nesta espécie animal (Withrow and Vail 2007, Dervisis et al. 2011).

O hemangiossarcoma pode surgir de três formas diferentes: na derme, no tecido subcutâneo e/ou tecido muscular e na forma visceral. A localização do tumor é um fator de prognóstico. O hemangiossarcoma cutâneo tem um comportamento pouco agressivo, no entanto se estiver localizado no tecido subcutâneo, músculo ou nas vísceras é considerado um tumor com maior potencial de malignidade, metastizando rapidamente para os pulmões, fígado, peritoneu e sistema nervoso central (Bulakowski et al. 2008, Finotello et al. 2017).

### 1.1. Epidemiologia

Os cães afetados pelo hemangiossarcoma incluem-se majoritariamente no grupo etário que vai desde a meia-idade à idade geriátrica, com uma média de idades em torno dos 8 aos 13 anos. No entanto, há relatos de casos em animais mais jovens (Smith 2003).

As raças que, segundo a literatura, são mais predispostas a desenvolver hemangiossarcoma são o Pastor Alemão, o Golden Retriever, o Boxer, o Labrador, o Setter Inglês, o Dogue Alemão, o Caniche, o Pointer e o Husky Siberiano. Aparentemente, todas as raças de grande porte tem um risco acrescido de desenvolver esta neoplasia (Smith 2003, Yoo et al. 2017). Os cães com pelo mais claro e menor pigmentação da pele têm predisposição para desenvolver hemangiossarcoma na derme, como o Beagle, Bulldog branco e Pointer Inglês (Bulakowski et al. 2008).

Embora alguns artigos indiquem haver uma maior predisposição para os machos desenvolverem a doença (Oksanen 1978, Srebernik and Appleby 1991), outros estudos indicam que não há diferenças na predisposição entre macho e fêmeas (Hosgood 1991). Alguns autores referem ainda que parece haver uma maior incidência em fêmeas castradas comparadas com fêmeas inteiras (Prymak et al. 1988). A literatura não é consensual e à luz do conhecimento atual considera-se que não há predisposição sexual para esta neoplasia (Smith 2003, Ferraz et al. 2008, Sabbatini and Bettini 2009).

## **1.2. Etiologia**

Relativamente à etiologia, apesar de ainda ser desconhecida, há duas teorias competitivas em relação à origem do hemangiossarcoma (Lamerato-Kozicki et al. 2006).

Uma teoria, mais antiga, afirma que o hemangiossarcoma tem origem em células diferenciadas do revestimento endotelial dos vasos sanguíneos que sofrem mutações que lhes conferem malignidade. Isso pressupõe que qualquer célula que pode proliferar é igualmente suscetível à transformação e mantém a capacidade de autorrenovação. Neste caso, o desenvolvimento do tumor seria um processo estocástico conduzido pela seleção de mutações favoráveis à proliferação e sobrevivência (Frank and Nowak 2003).

Outra teoria, mais recente, que tem sido investigada nos últimos anos, afirma que o hemangiossarcoma se origina a partir de precursores hematopoiéticos com capacidade de diferenciação endotelial, ou seja, células não diferenciadas, derivadas da medula, células tronco multipotentes que estão perto ou na fase de se transformarem em hemangioblastos (Lamerato-Kozicki et al. 2006, Sabattini and Bettini 2009, Regan et al. 2016).

Estudos recentes, em vários tumores, incluindo tumores mesenquimatosos, apoiam a teoria que células precursoras do endotélio precoce migram da medula óssea para os vasos sanguíneos e que podem ser em grande parte responsáveis pela angiogênese fisiológica e patológica, apoiando assim a teoria de que a transformação das células-tronco é responsável pela formação de HSA (C Schatteman and Awad 2004, Lamerato-Kozicki et al. 2006).

O hemangiossarcoma cutâneo tem sido associado à exposição de luz ultravioleta. Estes tumores geralmente surgem no abdómen ventral, onde o pelo é escasso. As raças em risco, como o Beagle, Bulldog e Pointer Inglês, são aquelas com um pelo claro e com menos pigmentação. Os locais habituais de ocorrência são zonas glabras como o prepúcio e o abdómen ventral (Hargis et al. 1992, Smith 2003, Ferraz et al. 2008).

## **1.3. Apresentação clínica**

### **1.3.1. Localização**

O hemangiossarcoma primário pode desenvolver-se em qualquer parte vascularizada do organismo, no entanto os locais mais frequentes são o baço (50%-65%), coração

(aurícula direita) (3%-25%), pele e tecido subcutâneo (13%-17%) e fígado (5%-6%) (Smith 2003, Yamamoto et al. 2013).

### **1.3.2. Baço**

O baço é o órgão com maior prevalência do hemangiossarcoma, numa incidência que varia entre 50-65%. De entre dos tumores manifestados no baço, dois terços são malignos e entre estes tumores malignos, dois terços são hemangiossarcoma, constituindo assim a principal neoplasia esplénica em cães (Withrow and Vail 2007, Corbin et al. 2017, Treggiari et al. 2017).

Numa fase inicial da doença, os sinais clínicos são vagos e inespecíficos (Kim et al. 2016). Na fase mais avançada os sinais clínicos, costumam estar relacionados com episódios súbitos de colapso agudo, por choque hipovolémico, associado a hemorragias do baço. Os cães com HSA esplénico apresentam uma incidência reportada de 40% a 60% de hemoabdómen (Locke and Barber 2006). O hemoabdómen é uma apresentação clínica que está fortemente associado a neoplasia. Está relatado, em vários estudos, que a prevalência de tumores malignos em cães com hemoabdómen agudo, não traumático, é de 68% a 87% (Hammond and Pesillo-Crosby 2008, Aronsohn et al. 2009, Corbin et al. 2017).

Outros sinais clínicos estão também associados à hipovolémia causada pelas hemorragias, que podem incluir taquicardia, taquipneia e mucosas pálidas. A distensão abdominal, anorexia e perda de peso podem também estar presentes (Smith 2003).

### **1.3.3. Coração**

Os tumores que envolvem o coração são raros, no entanto, o hemangiossarcoma é o tumor cardíaco mais frequente no cão, representando 69% de todos os tumores cardíacos (Ware and Hopper 1999, Yamamoto et al. 2013, Treggiari et al. 2017).

A localização mais frequente dos HSA primários no coração são a aurícula direita, mas ocasionalmente surgem no ventrículo direito, base do coração e átrio esquerdo. Os sinais clínicos estão relacionados com a efusão pericárdica (PE), tamponamento cardíaco e sinais e falha cardíaca direita, incluindo letargia, colapso, distensão abdominal, intolerância ao exercício físico, dispneia e tosse. Outros sinais clínicos, que podem estar presentes, são sons cardíacos abafados, taquicardia, mucosas pálidas, pulso femoral fraco, perda de peso,

presença de fluido abdominal e aumento do esforço respiratório (Smith 2003, Ferraz et al. 2008, Yamamoto et al. 2013, Treggiari et al. 2017).

#### **1.3.4. Pele**

A pele pode ser local de hemangiosarcoma primário ou metastático. A localização pode ocorrer apenas na derme ou estender-se para os tecidos subcutâneos. Hemangiosarcomas localizados na pele e no tecido subcutâneo representam aproximadamente 13% dos hemangiossarcoma no cão (Clifford et al. 2000). Na derme as apresentações mais comuns ocorrem na região abdominal ventral e no prepúcio. Relativamente ao tecido subcutâneo não está descrita predisposição para nenhum local específico (Ward et al. 1994, Bulakowski et al. 2008, Ferraz et al. 2008).

Na pele, o hemangiossarcoma pode apresentar duas apresentações clínicas distintas que parecem estar relacionadas com as suas características histopatológicas. Uma das apresentações são nódulos vermelhos/roxos escuros na derme, mais salientes e pequenos que são facilmente detetados e facilmente removidos cirurgicamente. Por estas razões, a esta apresentação clínica estão associados maiores tempos de sobrevida e consequentemente um melhor prognóstico. A outra apresentação clínica é constituída por massas maiores, geralmente a nível do tecido subcutâneo, moles, limites indistintos e aparentemente não aderidas (flutuantes), cuja deteção atempada não é tão frequente e cuja excisão cirúrgica é mais complicada. Por estas razões, o tempo de sobrevivência associado é mais curto e têm assim um pior prognóstico (Ward et al. 1994).

#### **1.3.5. Fígado**

Aproximadamente 5-6% dos hemangiossarcomas primários têm localização hepática. A apresentação clínica no fígado é inespecífica, assim como no baço, apresentando o mesmo quadro clínico. A rutura deste órgão provoca hemoabdómen e consequentemente choque hemorrágico (Locke and Barber 2006).

### **1.3.6. Outros locais**

Outros hemangiossarcomas primários no cão têm sido relatados em diferentes órgãos, que incluem rins, córnea, cavidade pélvica, osso, linfonodos, língua, cérebro, entre outros (Bulakowski et al. 2008).

#### **1.3.6.1. Rim**

Segundo Locke e Barber (2006), o hemangiossarcoma primário no rim é uma variante deste tumor, bastante raro, que segundo a sua investigação representa 0,01% de todos os hemangiossarcomas no cão. Esta neoplasia parece ter um início mais insidioso com sinais clínicos inespecíficos e uma duração prolongada dos sinais clínicos antes do diagnóstico. Segundo os autores, os animais, aquando do diagnóstico apresentam menos metástases à distância em comparação com outros HSA viscerais e uma menor incidência de hemoabdómen. No estudo realizado por estes investigadores, dos 14 animais em estudo todos apresentavam massas no rim de pequenas dimensões, parecendo assim ser um tumor menos agressivo que a maioria dos restantes HSA viscerais (Locke and Barber 2006).

#### **1.3.6.2. Córnea**

Segundo a literatura, há registo de um caso de um Pastor Alemão com um hemangiossarcoma primário na córnea. Neste caso o animal apresentava uma vascularização progressiva na córnea, secundária a uma queratite superficial crónica, que acabou por se desenvolver num hemangiossarcoma na córnea, diagnosticado por histopatologia e imunohistoquímica (Haeussler et al. 2011).

#### **1.3.6.3. Intra Pélvico**

Um caso de HSA intra pélvico primário foi descrito por Yoo e colaboradores (2017), reportando um caso de um Schnauzer, que se apresentou à consulta com distensão abdominal e constipação. Através de palpação abdominal conseguiram identificar uma massa no espaço pélvico e com recurso à imagiologia (radiografia abdominal,

ultrassonografia e tomografia computadorizada) diagnosticaram uma massa localizada no espaço pélvico que suprimia e deslocava o reto lateralmente. A remoção cirúrgica da massa seguida do diagnóstico histopatológico revelou tratar-se de um hemangiossarcoma.

#### **1.3.6.4. Osso**

Os hemangiossarcomas primários do osso são raros. A sua prevalência é reportada como sendo 2% a 3% de todos os tumores ósseos caninos e 4% a 10,5% de todos os tumores ósseos na coluna vertebral. Alguns autores afirmam que o HSA ósseo pode ser sobre-diagnosticado, pois pode ser difícil de diferenciar uma área altamente vascularizada de um tumor com hemangiossarcoma (de Souza Ferraz et al., 2008; Smith, 2003). As localizações mais frequentes são o úmero, as costelas, o fêmur e as vértebras. Geralmente, a presença do tumor gera intensa osteólise com consequente fratura patológica do osso correspondente (Smith 2003, Ferraz et al. 2008).

No osso, a expansão do HSA ocorre ao longo da cavidade medular (proximal e distalmente). Radiografias sequenciais mostram lise óssea intensa a partir da cavidade medular, sendo possível perceber menor opacidade óssea. Acredita-se que essa forma de expansão seja menos dolorosa, levando à ausência de sintomas até a ocorrência de fratura patológica. No entanto, é importante referir que não se deve descartar a dor como possível sintoma de presença de HSA ósseo (Ferraz et al. 2008).

É importante referir que o principal diferencial do HSA ósseo é o osteossarcoma telangiectático, estes são muitas vezes confundidos na prática clínica e tem tratamentos e prognósticos diferentes. A histopatologia é um exame de diagnóstico fundamental para diferenciar estes dois tumores, os espaços vasculares alinhados apenas pelas células endoteliais e a ausência de osteóide no HSA são os principais recursos histológicos utilizados para diferenciá-lo do osteossarcoma telangiectático. Além disso, a coloração positiva para o fator von Willebrand, que normalmente está presente nas células endoteliais, diferencia o HSA do osteossarcoma telangiectático. (Brellou et al. 2004).

#### **1.3.6.5. HSA linfonodos**

Um artigo recentemente publicado revela e descreve quatro casos de hemangiossarcoma primário nos linfonodos cervicais em cães (Chan et al. 2016). Os quatro animais apresentavam massas cervicais não dolorosas e não apresentavam outros sinais

clínicos durante exame clínico. Através da realização de exames complementares, concluiu-se que todos os casos correspondiam a hemangiossarcomas primários nos linfonodos cervicais sem presença de metástases viscerais nem outros tumores primários no momento do diagnóstico.

#### **1.3.6.6. Língua**

Embora seja raro, o HSA na língua já foi descrito algumas vezes na literatura. Burton e colaboradores (2014) publicaram um artigo sobre vinte cães com HSA lingual. Na maioria dos animais, a descoberta do tumor foi um achado clínico durante o exame físico e numa minoria de casos, foi devido a sinais clínicos como hemorragias na cavidade bucal, relutância em alimentarem-se e disfagia. Na maioria dos casos, o tumor estava localizado na zona ventral da língua e apresentava pequenas dimensões. Segundo o estudo, o prognóstico do HSA na língua é melhor comprado com outros órgãos (Burton et al. 2014).

#### **1.3.6.7. Cérebro**

Segundo a literatura, tumores primários no cérebro em cães, são bastante raros, estando assim pouco descritos. Apesar de raro, foi descrito um caso de cão com 6 meses de idade com um hemangiossarcoma intracraniano (Gabor and Vanderstichel 2006).

### **1.4. Locais de Metastização**

Os locais mais comuns onde ocorrem metástases de hemangiossarcoma dependem da localização do tumor primário. Os locais mais frequentemente descritos são o fígado, o omento, mesentério e pulmões. Estas metástases podem ocorrer por ruptura do tumor no órgão primário, ou seja implantação transabdominal ou por via hematogena (Yoo et al. 2017). No entanto também pode ocorrer metastização para os rins, peritoneu, globo ocular, glândulas adrenais, músculo, osso, linfonodos, cérebro e próstata (Smith 2003). Inclusive alguns investigadores (Gabor e Vanderstichel 2006) afirmam que em 14% dos casos de hemangiossarcoma há metástases no cérebro e isso indica que este tumor é o sarcoma que mais metastiza para o espaço intracraniano.

Está descrito que em 80% dos casos, no momento do diagnóstico, já existem metástase em órgãos distantes (Gabor and Vanderstichel 2006, O'brien 2007). No entanto, em animais onde o hemangiossarcoma é encontrado em múltiplos órgãos, é difícil definir se se trata de hemangiossarcoma multicêntrico ou de um hemangiossarcoma primário com metástases em vários órgãos (Sabattini and Bettini 2009). Outro exemplo de controvérsia associada ao diagnóstico destes tumores relaciona-se com os hemangiossarcomas de localização cardíaca. Estudos recentes afirmam que 75% dos cães com HSA cardíaco apresentam metástases à distância (Mullin et al. 2016). Outros estudos afirmam que o HSA esplênico e cardíaco coexistem em 25% dos casos e que nestes casos é complicado distinguir se são dois tumor primários independentes ou se são metástases um do outro (Smith 2003, Mullin et al. 2016).

O hemangiossarcoma cutâneo é a forma menos agressiva e a que tem a menor taxa de metastização. Aparentemente, quanto mais profundo for a localização do tumor, nomeadamente a nível do tecido subcutâneo, maior é a probabilidade de metástases à distância (Clifford et al. 2000).

## **1.5. Síndromes paraneoplásicas**

As síndromes paraneoplásicas são mudanças que ocorrem no organismo, num local distante do tumor primário. Os efeitos remotos da doença podem resultar em sinais clínicos e síndromes, que é importante reconhecer para se poderem tratar (Finora 2003).

Os cães com HSA têm uma elevada incidência de alterações hematológicas. Os mais comuns e que são considerados síndromes paraneoplásicas são a anemia, a trombocitopenia e a coagulação intravascular disseminada (CID). A anemia é frequentemente encontrada em cães com HSA, é usualmente caracterizada pela presença de esquizócitos (associados com hemólise microangiopática) e acantócitos no sangue periférico. A anemia pode ser regenerativa ou não regenerativa, dependendo da cronicidade da doença. A leucocitose neutrofílica também pode estar presente nestes casos. A trombocitopenia pode ser observada em 75% a 97% dos casos, podendo ser moderada a severa (Withrow and Vail 2007, Wong et al. 2015). Um estudo revelou uma prevalência de 46,7% de CID em cães com HSC, um valor significativamente superior ao de outras neoplasias avaliadas (Hammer et al. 1991). A maioria destes animais também possui também alterações nas provas de coagulação, como o prolongamento do tempo de trombotoplastina parcial ativada e redução de fibrinogênio, mesmo diante da ausência de um quadro hemorrágico espontâneo (Hammer et al. 1991).

## 1.6. Estadiamento clínico

O estadiamento clínico deve ser realizado através de exames de diagnóstico que permitem determinar a extensão da doença local e a presença ou ausência de metástase regionais ou à distância (Gabor and Vanderstichel 2006, O'brien 2007, Biller et al. 2016).

Para determinar o estadiamento clínico é necessário realizar vários exames complementares, entre os quais ecografia abdominal para a deteção de metástases intra abdominais, radiografia torácica de 3 projeções e em alguns casos ecocardiografia (Biller et al. 2016).

### **Estadiamento clínico para hemangiossarcoma canino.**

#### **Tumor primário (T)**

T0: sem evidência de tumor;

T1: Tumor com dimensão inferior a 5cm limitado ao órgão; sem invasão da hipoderme (hemangiossarcoma cutâneo);

T2: Tumor com dimensão superior a 5cm, ou ruturado, ou com invasão dos tecidos subcutâneos (HSA cutâneo);

T3: Tumor com invasão dos tecidos adjacentes.

#### **Linfonodos Regionais (N)**

N0: sem envolvimento dos linfonodos regionais;

N1: Envolvimento dos linfonodos regionais;

N2: Envolvimento dos linfonodos distantes.

#### **Metástases (M)**

M0: Sem evidência de metástases;

M1: Com evidência de metástases.

**Estadiamento I:** T0, T1, N0 e M0

**Estadiamento II:** T1, T2, N0, N1 e M0

**Estadiamento III:** T2, T3, N0, N1, N2 e M1

Quadro 1 Estadiamento clínico para hemangiossarcoma canino. Adaptado Annete N. Smith (2003)

## 1.7. Diagnóstico

O diagnóstico é realizado tendo por base informações recolhidas aquando do exame físico e respetivos exames complementares.

### 1.7.1. Exame físico

Os sinais clínicos decorrentes do HSC variam de acordo com o local do tumor primário, presença de metástases, ruptura do tumor e ou presença de alterações na coagulação. Podem ser observados mais frequentemente, sinais inespecíficos como fraqueza, abdômen distendido, ascite, taquipneia, mucosas pálidas e perda de peso.

Quando há envolvimento cardíaco, ocorre geralmente efusão pericárdica ou tamponamento cardíaco, havendo uma diminuição do retorno venoso ao coração devido à compressão exercida pelo aumento no volume de fluido no saco pericárdio. Há diminuição da intensidade dos batimentos cardíacos à auscultação, podem ocorrer arritmias cardíacas e sinais de insuficiência cardíaca direita. Colapso ou intolerância ao exercício são comuns, podendo ocorrer morte súbita. Na pele pode surgir alopecia, hemorragia e ulceração. (Ward et al. 1994, Ferraz et al. 2008, Ávila et al. 2011, Treggiari et al. 2017).

### 1.7.2. Analítica sanguínea e bioquímica clínica

#### 1.7.2.1. Hemograma e testes de coagulação

Os achados hematológicos presentes no hemangiossarcoma canino incluem anemia regenerativa, reticulocitose, leucocitose com neutrofilia, poiquilocitose, anisocitose e um aumento do número de células em alvo. A presença de acantócitos e equinócitos também é um achado frequente (Ng and Mills 1985)

A presença de acantocitose e esquisocitose tem sido documentada em 50% dos cães com hemangiossarcoma associada a hemólise microangiopática. A presença de eritrócitos nucleados no sangue periférico é comum e deve-se à funcionalidade anormal do baço, que não os retira da circulação. Outras causas que incluem o aumento destas células em circulação, também são a hipoxemia, infiltração da medula pelo tumor e hematopoiese extramedular. (Smith 2003)

A trombocitopenia é frequente em cães com HSA, estando presente em 30% a 60% dos casos segundo Smith (2003), 75% segundo Hammer *et. al* (1991) e 90% segundo Ng e Mills (1985) esta pode ser causada por anemia hemolítica microangiopática, hemorragias severas e coagulação intravascular disseminada. (Hammer and Sikkema 1995, Smith 2003, Ferraz et al. 2008). A coagulação intravascular disseminada também é muito comum no

hemangiossarcoma, estando associada a uma incidência de 46,7% dos casos (Treggiari et al. 2017). A CID está associada a trombocitopenia, elevações da protrombina e do tempo da trombroplastina parcial, diminuição dos níveis de fibrinogénio e anti trombina III e elevação dos produtos de degradação de fibrina. O principal tratamento para a CID é a remoção do tumor, mas o uso de combinações de heparina, plasma e corticosteroides pode revelar-se benéfico (Hammer et al. 1991, Smith 2003).

### **1.7.2.2. Análises bioquímicas**

Alterações nos resultados da bioquímica sérica não são específicos do hemangiossarcoma mas podem refletir envolvimento dos órgãos sistémicos como hipoalbuminemia, hipoglobulinemia, aumento de enzimas hepáticas e aumento da ureia e creatinina (Smith 2003).

Mais recentemente tem surgido o interesse na determinação da concentração sérica de Troponina (Troponina I e Troponina T) para diagnosticar neoplasias cardíacas e para diferenciar efusões pericardicas malignas de benignas. Tem sido demonstrado que os níveis séricos de troponina I são mais elevados em cães com hemangiossarcoma cardíaco em relação a cães com HSA extra cardíaco, cães com neoplasias diversas extra cardíacas e cães com efusões pericardicas idiopáticas. Em casos de efusão pericárdica, a Troponina I aumenta não apenas no plasma mas também no fluido pericárdico, mas a concentração de troponina I em efusões não ajuda a diferenciar entre as diferentes etiologias. A troponina T não tem significado diferente entre cães com efusão pericárdica idiopática e cães com efusão pericárdica causada por HSA cardíaca. (Chun et al. 2010, Treggiari et al. 2017)

### **1.7.3. Electrocardiograma**

Os tumores cardíacos podem causar efusões do pericárdio que estão associadas com baixa voltagem da onda QRS e a distúrbios de condução elétrica que pode originar arritmias cardíacas, nomeadamente arritmias ventriculares como as contrações ventriculares prematuras (VPC) (Aronsohn et al. 2009, Treggiari et al. 2017) Apesar dos achados eletrocardiográficos não serem específicos da presença de uma neoplasia cardíaca, analisados no conjunto do quadro clínico podem ser de grande relevância para o diagnóstico destes tumores (Treggiari et al. 2017).

Os HSA esplênicos e no fígado, também são caracterizados por arritmias ventriculares (VPC), sendo o electrocardiograma (ECG) um exame importante para a monitorização destes animais (Aronsohn et al. 2009).

#### **1.7.4. Citologia do fluido do pericárdio**

A citologia pode ser usada para distinguir efusões pericárdicas, malignas de benignas, ou mesmo para identificar o tipo de neoplasia que está presente. Apesar da utilidade da citologia, alguns investigadores reportaram a presença de resultados falsos positivos (13%) e falsos negativos (74%), associados a esta técnica (Treggiari et al. 2017).

#### **1.7.5. Imagiologia**

##### **1.7.5.1. Radiografia torácica e abdominal**

A Radiografia torácica está indicada quando há suspeita de tumor cardíaco. Em 47% dos cães com HSA cardíaco, é possível observar uma silhueta cardíaca anormal, estas alterações incluem uma aparência cardíaca globosa secundária, a efusão do pericárdio, ou à presença de uma massa de tecido na base do coração. (Borgatti et al. 2017, Treggiari et al. 2017). As radiografias torácicas de 3 projeções (lateral esquerda e direita, ventrodorsal ou dorsoventral) são necessárias para avaliar o padrão pulmonar para pesquisar a presença de possíveis metástases pulmonares. O padrão pulmonar nodular e o padrão difuso são consistentes com metáteses pulmonares e, os nódulos podem ser bem ou mal circunscritos. A radiografia torácica tem uma sensibilidade de 80% em detetar metástases pulmonares (Smith 2003, Treggiari et al. 2017).

As radiografias abdominais podem revelar esplenomegalia, hepatomegalia ou outras massas intra-abdominais consistentes com HSA primário ou metastático. A perda generalizada de detalhes geralmente indica hemoabdómen. Outras imagens devem ser realizadas conforme necessário com base em sinais clínicos, incluindo estudos de contraste ou cistoscopia para a deteção de massas renais ou da bexiga (Smith 2003).

### 1.7.5.2. Ecocardiografia

Este exame complementar tem demonstrado alta especificidade (100%) e sensibilidade (82%) para a detecção e caracterização de massas em cães com efusão pericárdica. (Treggiari et al. 2017).

Segundo a literatura, em caso de hemangiossarcoma, é possível observar uma massa na aurícula direita em 65 a 90% dos casos; no entanto, este valor pode estar sobrestimado, uma vez que os coágulos sanguíneos no pericárdio podem produzir um efeito de massa (Borgatti et al. 2017).

O HSA pode-se apresentar como uma massa mosqueada ou cavitada devido a coleções hipocogênicas de sangue presente no interior do tumor (Treggiari et al. 2017).

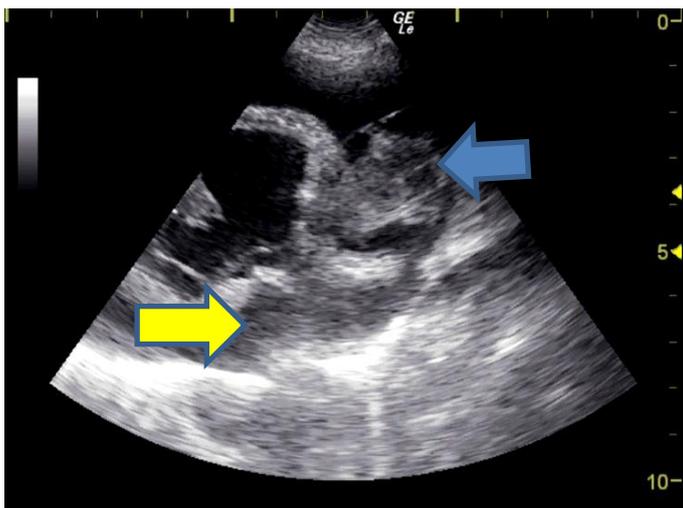


Imagem 1 Vista paraesternal cranial esquerda - imagem do átrio direito: massa na aurícula direita, indicada pela seta azul. Efusão pericárdica e colapso diastólico do átrio direito (indicativo de tamponamento cardíaco) indicada pela seta amarela. Imagem gentilmente cedida por Centro Hospitalar Veterinário.

### 1.7.5.3. Ecografia Abdominal

A ultrassonografia abdominal é um exame importante para a avaliação da textura do baço, do fígado e de outros órgãos e ainda para determinar se as lesões na cavidade abdominal são características do hemangiossarcoma. As imagens das lesões podem variar, podendo ser completamente anecoicas a anecoicas com áreas hiperecoicas espalhadas por toda lesão (Lamb 1990, Ivančić et al. 2009).

No baço e fígado as alterações detetadas podem ser descritas como focais ou difusas. As alterações focais costumam ser resultado de neoplasias primárias, secundárias ou hematomas. Não é possível diferenciar um HSA de um hematoma com base apenas nos achados do exame ecográfico, ambos se apresentam como lesões hipocóicas ou complexas. Infelizmente, a ultrassonografia convencional não possui sensibilidade e especificidade para avaliar algumas alterações esplênicas e hepáticas. Lesões esplênicas benignas como hematomas e hemangiomas podem não ser distinguíveis de

hemangiossarcoma. O HSA no fígado apresenta-se na ecografia como lesões multifocais hipocóicas e ecogeneidade ou ecogeneidade heterogênia (Hammer and Sikkema 1995).

Nódulos benignos no fígado como a hiperplasia nodular, um achado comum em cães mais velhos, podem parecer idênticos às metástases do hemangiossarcoma. (Ivančić et al. 2009).

Técnicas de ultrassonografia com contraste, têm sido estudadas e conclui-se que são bastante úteis para a detecção de metástases de hemangiossarcoma no fígado (O'brien 2007).



Imagem 2 Ecografia do baço. É possível observar uma massa hipocóica. Imagem gentilmente cedida por Centro Hospitalar Veterinário. Imagem gentilmente cedida por CHV.

#### 1.7.5.4. Ressonância Magnética e Tomografia Computorizada

Técnicas imagiológicas mais recentes como a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) mostram-se úteis na avaliação da extensão das lesões e na existência de metástases. A TC diferencia tecidos pela sua atenuação, demonstrando-se num estudo que massas malignas apresentam menor atenuação antes e depois do contraste, comparativamente com as não-malignas. A RM apresenta a vantagem de discriminar diferenças mínimas em tecidos moles e, comparativamente com a TC fornece um melhor contraste entre massas e tecidos moles (Kim et al. 2016).

Foi realizado um estudo que avaliou a utilidade da ressonância magnética no fornecimento de informações diagnósticas sobre lesões focais hepáticas e esplênicas e este revelou resultados promissores, no entanto, cães com hemoabdômen em estado grave, podem não ser bons candidatos para anestesia geral prolongada (Ivančić et al. 2009). Mais recentemente a RM cardíaca foi utilizada para diferenciar derrames pericárdios neoplásicos de derrames pericárdios não-neoplásicos, mas esta técnica não melhorou a precisão de um diagnóstico final de tumores cardíacos em comparação com a ecocardiografia (Treggiari et al. 2017).

### 1.7.6. Histopatologia

O diagnóstico definitivo é normalmente obtido através de exame histopatológico. Faz-se portanto, biopsia ou excisão do tumor primário ou da metástase. Em termos macroscópicos, os nódulos de HSC, podem apresentar-se em tamanhos variados, coloração cinza pálida a vermelho escuro, forma nodular e mole. É comum serem encontradas áreas hemorrágicas e de necrose. Caracterizam-se também, por serem pouco circunscritos, não encapsulados, e frequentemente aderidos a órgãos adjacentes (Ferraz et al. 2008).

Histologicamente caracterizam-se pela presença de células endoteliais imaturas e pleomórficas, que formam espaços vasculares que podem conter a presença de células sanguíneas no seu interior. Também pode ser observada a presença de trombos e hemorragias. Adicionalmente o tumor pode ser caracterizado em termos de índice mitótico, pleomorfismo e presença de êmbolos (Eberle et al. 2012, Moore et al. 2017). A tabela 1, em baixo, resume a classificação e grau histológico de malignidade do HSA.

O diagnóstico definitivo de hemangiossarcoma é possível comparando componentes vasoformativos, mas em caso de HSA pouco diferenciados estes podem assemelhar-se a carcinomas anaplásticos, melanomas malignos ou tumores fibrohistiocíticos de alto grau de malignidade e portanto a imunohistoquímica é um exame importante para o auxílio do diagnóstico nestes casos (Yoo et al. 2017).

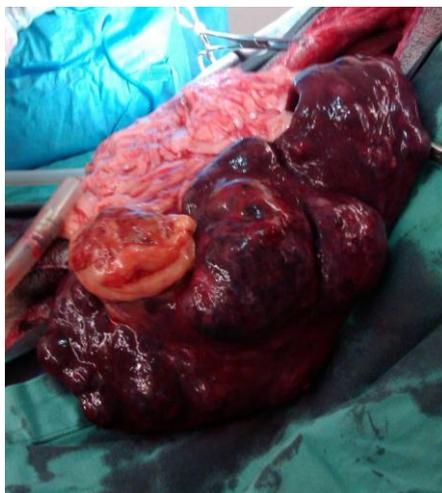


Imagem 3 Lesão macroscópica de um HSA esplênico. Imagem gentilmente cedida por CHV.

Tabela 1 Classificação histológica de hemangiossarcoma em cães. Adaptado de (Moore et al. 2017).

Características	Critério	Score
Diferenciação do tumor	Bem diferenciado; numerosos canais vasculares irregulares	1
	Moderadamente diferenciados; $\geq 50\%$ do tumor possui os canais vasculares bem definidos	2
	Pouco diferenciados; Poucos canais vasculares	3
Pleomorfismo nuclear	Sem diferença do tamanho e forma do núcleo	0
	Variação mínima	1
	Variação moderada (2x a diferença de tamanho)	2
Necrose Tumoral	Variação demarcada ( $>2x$ a diferença de tamanho)	3
	Sem necrose	0
	$< 25\%$	1
Mitoses (Nº/10 CGA)	$25\%-50\%$	2
	$> 50\%$	3
	$< 11$	0
	11-20	1
	21-30	2
	$> 30$	3

Todos os scores histológicos foram somados de forma a determinar o grau histológico do tumor (grau 1 = 1 a 5; grau 2 = 6 a 9; e grau 3 = 9 a 12).

### 1.7.7. Imunohistoquímica

Tal como referido anteriormente, este exame é necessário em alguns casos de hemangiossarcoma pouco diferenciados. Procura-se a presença de positividade para marcadores normalmente expressos por células endoteliais, tais como vimentina, fator de von Willebrand's (vWF; factor VIII – antigénio) e antigénio CD31 (Yoo et al. 2017).

O HSA canino assemelha-se ao angiossarcoma humano, um tumor que também tem um prognóstico desfavorável. Para ambos os tumores a literatura é escassa no que concerne às suas características celulares e características moleculares, o que significa que existem poucos marcadores que podem ser aplicados à deteção de lesões iniciais ou identificação de alvos potenciais para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Estudos anteriores descreveram a expressão de von Willebrand factor e CD31 para o HSA canino, mais recentemente, a expressão de CD117, Ciclooxygenase-2, fator de crescimento

endotelial vascular e seus recetores, fator básico de crescimento fibroblástico e seu recetor e survivina também foram investigados (Sabattini and Bettini 2009).

### **1.7.8. Tomografia por Emissão de Positrão – Tomografia Computorizada (PET-CT)**

A Tomografia por Emissão de Positrão - Tomografia Computadorizada (PET-CT) é rotineiramente utilizada para estadiamento e controlo de tumores em medicina humana e já está disponível em alguns centros de referência veterinária mundiais. Num estudo recente (Borgatti et al. 2017) utilizou-se 18-fluorodeoxiglucose (18FDG) -PET-CT em cães com hemangiossarcoma esplénico para avaliar a sua utilidade no estadiamento e controlo do tumor, em relação à radiografia e ultrassonografia. Segundo este estudo, este exame tem valor de informação prognóstica para o HSA e poderá ser uma ferramenta importante para avaliar a eficácia dos tratamentos escolhido para os animais. No entanto, será necessário a realização de novos estudos adicionais para definir com precisão o valor desta técnica para o estadiamento clínico e para a monitorização da terapia em cães com este e qualquer outro tipo de tumor.

### **1.8. Diagnósticos diferenciais**

Sendo o HSA esplénico o que apresenta maior incidência é importante perceber os diagnósticos diferenciais para este tumor. Os diferentes diagnósticos diferenciais incluem tumores malignos não vasculares como leiomiossarcoma, linfoma, osteossarcoma, fibrossarcoma, lipossarcoma, mesenquimoma, sarcomas indiferenciados e histiocitoma fibroso maligno, além de hematoma esplénico não neoplásico, hiperplasia nodular e hemangioma. É particularmente importante não confundir hematoma com HSC, sendo que apenas o exame histopatológico poderá determinar o diagnóstico final (Smith 2003, Ferraz et al. 2008).

## **1.9. Tratamento**

O tratamento do HSA continua a ser muito desafiador em oncologia veterinária. Infelizmente, poucos progressos foram feitos ao longo dos anos e o prognóstico para cães com HSA é fraco como resultado da natureza agressiva da doença, levando à invasão de órgãos e vasos próximos, metástases precoces e opções de tratamento limitadas que não proporcionam um controlo duradouro da doença (Finotello et al. 2017).

### **1.9.1. Cirurgia**

A cirurgia tem sido o tratamento de eleição para o hemangiossarcoma, no entanto, esta apenas melhora um pouco a sobrevivência dos animais. Alguns estudos feitos em hemangiossarcoma esplênicos, tratados apenas com cirurgia, apresentam tempos medianos de sobrevivência de 2-3 meses (Clifford et al. 2000). A excisão cirúrgica para hemangiossarcomas cardíacos também tem resultados insatisfatórios, com tempos de sobrevivência medianos de 3 a 5 meses (Clifford et al. 2000, Treggiari et al. 2017). O hemangiossarcoma cutâneo é associado, normalmente, a tempos de sobrevivência maiores (Ward et al. 1994, Clifford et al. 2000, Bulakowski et al. 2008).

A cirurgia é importante para remover os tumores de grandes dimensões que ameaçam a vida do animal pelo perigo de rutura associada, prevenindo assim o risco de hemorragia aguda, mas é considerada puramente paliativa (Finotello et al. 2017). A excisão cirúrgica é também o tratamento de eleição para HSA cardíacos e é o desejável, desde que a localização anatómica o permita. Há vários casos relatados de cirurgias realizadas com sucesso neste tumor mas também há uma elevada taxa de morbilidade e mortalidade associadas. Num estudo realizado com 51 cães, a sobrevida mediana foi de 86 dias para cães que foram submetidos apenas a uma pericardiectomia e excisão do HSA e uma sobrevida mediana de 189 dias para cães que foram submetidos a uma excisão do tumor e quimioterapia adjuvante após cirurgia (Treggiari et al. 2017).

### **1.9.2. Quimioterapia**

A adição de quimioterapia ao tratamento é importante para tratar a doença microscópica e está documentado uma modesta melhoria do tempo de sobrevivência, com

tempos de sobrevivência medianos entre 6 e 8 meses, sendo que menos de 10% dos cães estão vivos aos 12 meses (Finotello et al. 2017).

### 1.9.3. Quimioterapia convencional

Vários protocolos baseados em doxorubicina, com ou sem adição de vincristina e ciclofosfamida têm sido reportados como os protocolos quimioterápicos que apresentam melhores tempos de sobrevivência.

Os protocolos mais utilizados são o tratamento com doxorubicina, o tratamento doxorubicina com ciclofosfamida (AC) e o protocolo com doxorubicina, ciclofosfamida e vincristina (VAC), como ilustrado na Tabela 2 (Clifford et al. 2000).

Tabela 2 Protocolos de quimioterapia para tratamento de hemangiossarcoma. Adaptado de (Clifford et al. 2000).

Tratamento	Fármaco	Dia do tratamento	Dose	Ciclos
<b>VAC</b>	Doxorrubicina	De 3 em 3 semanas	30mg/m <sup>2</sup> IV	5 Ciclos
	Ciclofosfamida	Dia 1 após aplicação de Doxorubicina	100 mg/m <sup>2</sup> ou 50mg/m <sup>2</sup> PO 3 a 6 dias	
	Vincristina	Dia 8 e dia 15 após aplicação de Doxorubicina	0,5-0,75 mg/m <sup>2</sup> IV	
<b>AC</b>	Doxorrubicina	De 3 em 3 semanas	30mg/m <sup>2</sup> IV	
	Ciclofosfamida	Dia 3 a 6 após aplicação de Doxorubicina	50-75 mg/m <sup>2</sup> ou 50mg/m <sup>2</sup> PO 3 a 6 dias	
<b>A</b>	Doxorrubicina	De 3 em 3 semanas	30mg/m <sup>2</sup> IV	
VAC = Vincristina, Doxorubicina e Ciclofosfamida; AC = Doxorubicina e Ciclofosfamida; A= Doxorubicina				

Os tempos de sobrevivência reportados variam entre 140 a 202 dias, nos vários protocolos à base de doxorubicina, embora nenhum protocolo seja claramente melhor que outro (Clifford et al. 2000, Gardner et al. 2015).

A epirrubicina como tratamento adjuvante para cães com HSA esplênico parece ser tão eficaz como os protocolos baseados em doxorubicina. No entanto, os animais apresentaram uma maior incidência de toxicidade gastrointestinal comparativamente com os outros protocolos. Por sua vez, os autores propõe este tratamento com epirrubicina como alternativa para animais que apresentem doença cardíaca, uma vez que a doxorubicina apresenta maior toxicidade a nível cardíaco (Kim et al. 2007).

Num estudo, realizado em cães diagnosticados com hemangiossarcoma, foi administrado um protocolo alternado de ifosfamida e doxorubicina. Este foi bem tolerado pela maioria dos cães, embora não pareça proporcionar um benefício de sobrevivência em comparação com a cirurgia realizada sozinha para pacientes com HSA esplênico (Payne et al. 2003).

Um protocolo de quimioterapia combinada composto de doxorubicina, dacarbazina e a vincristina (DAV) foi avaliado em HSA canino em estado avançado. Neste estudo, os resultados sugeriram que a combinação DAV oferece boa resposta clínica e pode prolongar a sobrevivência em cães com HSA de fase clínica avançada. Assim, os resultados obtidos no estudo acima mencionado despertam o interesse em utilizar a dacarbazina para o tratamento de HSA canina. No entanto, foram observadas toxicidades hematológicas e/ou gastrointestinais, levando à descontinuação de tratamento em quase 20% dos pacientes (Dervisis et al. 2011).

Finotello e colaboradores (2015) investigaram a eficácia do protocolo composto por doxorubicina e dacarbazina (ADTIC), como terapia adjuvante em cães diagnosticados com HSA e compararam este último com o protocolo composto por doxorubicina e ciclofosfamida (AC). O tempo livre de doença e o tempo de sobrevivência foram maiores nos cães tratados com o protocolo ADTIC em comparação com os cães que receberam o protocolo AC. Ambos os protocolos foram bem tolerados, sem necessidade de redução de dose ou aumentar o intervalo entre tratamentos. O protocolo composto por doxorubicina e dacarbazina é seguro em cães e melhora a sobrevida total e o período livre de metástases.

#### **1.9.4. Quimioterapia metronómica**

A quimioterapia metronómica (QM) ou quimioterapia antiangiogénica é um tratamento administrado oralmente, em doses baixas ou dose de toxicidade mínima, fornecido de forma frequente ou contínua. A quimioterapia metronómica é uma promissora alternativa aos protocolos de quimioterapia convencional (Finotello et al. 2017, Gaspar et al. 2017).

Ao contrário, da quimioterapia convencional, o principal alvo da quimioterapia metronômica é a própria vasculatura do tumor e não propriamente as células tumorais. As células endoteliais são vitais para a formação de novos vasos sanguíneos que são imprescindíveis para o crescimento do tumor (Lana et al. 2007, Gaspar et al. 2017). Além do mais, estas células são geneticamente estáveis, não adquirindo resistências aos fármacos citotóxicos como as células tumorais e dividem-se a uma taxa elevada. Várias classes diferentes de fármacos quimioterápicos têm demonstrado grande capacidade antiangiogénica tanto *in vitro* como *in vivo* (Lana et al. 2007).

O artigo de Lana e colaboradores (2007) foi um dos pioneiros a afirmar que a quimioterapia metronômica pode ter os mesmos resultados que a quimioterapia convencional em relação à sobrevida total e sobrevida livre de doença dos animais com HSA. Este estudo avaliou a eficácia da QM, composta por ciclofosfamida, piroxicam e etoposideo, em cães com HSA esplênico em estágio II, comparando-a com a quimioterapia convencional com doxorrubicina. Os resultados deste estudo foram encorajadores para a QM, uma vez que se comprovou a segurança na administração deste tratamento para os animais assim como a sua eficácia no tratamento desta neoplasia, demonstrando que os valores de ST e SLD foram iguais para os animais submetidos ao tratamento com QM e com quimioterapia convencional.

Um estudo recente de Finotello e outros investigadores (2017) avaliou a resposta clínica, sobrevida e intervalo livre de doença, aplicando quimioterapia metronômica a pacientes que já beneficiaram de terapia com Doxorrubicina. A quimioterapia metronômica incluiu a administração de Ciclofosfamida, anti-inflamatório não esteróide (AINES) (Piroxicam, Firocoxib ou Meloxicam) e, em alguns casos, Talidomida. A ação dos AINES não se encontra totalmente esclarecida, mas existem evidências que a sua ação como inibidores das COX possa interferir com a produção de VEGF e bFGF (*basic fibroblast growth factor*) pelas células endoteliais, induzindo também a apoptose. A Talidomida, além de ser um agente teratogénico, inibe o VEGF, bFGF e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Neste estudo verificou-se um aumento da sobrevida total e diminuição da invasão dos gânglios linfáticos nos animais que foram submetidos a QM após a administração da quimioterapia convencional em relação aos animais que só foram submetidos apenas à administração de quimioterapia convencional. Os investigadores revelam que, no futuro, a talidomida deverá ser sujeita a mais estudos para comprovar a sua eficácia, pois os mesmos divulgam que esta pode ter sido umas das responsáveis pelos bons resultados deste estudo (Finotello et al. 2017).

Um estudo publicado em 2015 avaliou também a resposta de pacientes, com HSA esplênico, previamente sujeitos a esplenectomia e 5 ciclos de Doxorrubicina à administração

de Toceranib. A expressão de recetores tirosina kinase em células tumorais de HSA já foi revelada, mas o seu contributo para o crescimento tumoral não se encontra esclarecido. Não se registou um aumento significativo da sobrevida nem de intervalo livre de doença em relação aos restantes protocolos de quimioterapia. Os investigadores afirmam que seria útil no futuro realizar um estudo em que após a administração dos ciclos de doxorubicina, a administração de Toceranib seria dada em conjunto com ciclofosfamida a doses baixas (Gardner et al. 2015).

### **1.9.5. Radioterapia**

A radioterapia (RT) é pouco aplicada no tratamento do hemangiossarcoma, dadas as suas características metastáticas e a sua localização maioritariamente visceral. Segundo Hillers e colaboradores (2007) o tempo de sobrevida dos animais com HSA não esplénicos, que foram tratados com radioterapia paliativa, foi aproximadamente três meses, o mesmo tempo de sobrevida que o tratamento feito só com cirurgia em hemangiossarcoma esplénicos.

Em caso de HSA localizados na pele, a Radioterapia demonstrou conseguir reduzir o seu tamanho mas não conseguiu aumentar o tempo de sobrevida dos animais (Ferraz et al. 2008).

Um estudo piloto recente, realizado em 6 cães com HSA cardíaco presuntivo, apoia a noção de que a RT poderia ser desenvolvida como uma alternativa útil à cirurgia para o controle local do HSA cardíaco em cães. Neste estudo, conclui-se que a necessidade de recorrer a pericardiocentese após RT diminui em comparação com a necessidade de realizar esta antes da RT, sendo assim a frequência de tamponamento cardíaco diminui após o tratamento, com significância estatística (Nolan et al. 2017).

### **1.10. Prognóstico**

O prognóstico depende da apresentação clínica inicial, do estadiamento, das características histopatológicas (grau diferenciação, pleomorfismo nuclear, índice mitótico, existência de necrose) e tratamento aplicado.

Os tempos medianos de sobrevivência são baixos para quase todas as formas de hemangiossarcoma, mesmo com tratamentos agressivos, como cirurgia, quimioterapia e

radioterapia. Menos de 10% dos cães sobrevivem até 1 ano (Brown et al. 1985, Borgatti et al. 2017).

A classificação histológica como fator de prognóstico para cães com hemangiossarcoma (independentemente do órgão do tumor primário) foi relatada pela primeira vez em 1996 (Ogilvie et al. 1996). A classificação histológica tem como base a diferenciação das células tumorais, bem como o pleomorfismo celular, a porcentagem da área de necrose do tumor e o índice mitótico (número / 10 CGA). O grau histológico de malignidade do tumor (especificamente o pleomorfismo nuclear e o índice mitótico) pareceu estar associado ao tempo de sobrevivência desses cães, que foram tratados com cirurgia e doxorrubicina (Ogilvie et al. 1996).

Outro estudo mais recente, realizado em cães com HSA esplênico, em estágio clínico II, associou as características histológicas do tumor como fator prognóstico. Os investigadores concluíram que o índice mitótico estava fortemente associado ao tempo de sobrevivência dos animais, onde os animais que tiveram um índice mitótico baixo, de pontuação 0 (<11 mitoses/ 10 CGA) tiveram um melhor prognóstico (Moore et al. 2017).

O estadiamento clínico, no hemangiossarcoma esplênico, é um fator de prognóstico para a sobrevivência do animal um pouco controverso. De acordo com vários estudos parece não influenciar a sobrevivência (Wood et al. 1998, Hammond and Pesillo-Crosby 2008), no entanto segundo outros investigadores, o estadiamento clínico animal está fortemente associado ao prognóstico (Ogilvie et al. 1996). Num estudo (Prymak et al. 1988), cães com hemoabdômen associado a hemangiossarcoma (estádio II-III) têm tempos de sobrevivência menores após esplenectomia (17 dias) quando comparados com cães em estágio I. Em outro estudo mais recente, (Wendelburg et al. 2015) realizado em cães com HSA esplênico, o estadiamento, no momento do diagnóstico, também está fortemente associado à sobrevivência dos animais.

Parece não haver diferenças no tempo de sobrevivência entre HSA visceral e HSA subcutâneo. Apenas HSA cutâneos, confinados à derme (estadiamento I) tratados com cirurgia, tem um potencial metastático menor e tempos de sobrevivência mais prolongados, maiores que 1 ano. Ocasionalmente, também surgem metástase em tumores localizados e de aparente prognóstico favorável (Smith 2003, Bulakowski et al. 2008).

Tabela 3 Tempos de sobrevivência em cães com HSA e diferentes tratamentos. Adaptado de (Pastor J. 2002)

<i>Tratamento</i>	<i>Número de animais</i>	<i>Mediana da sobrevivência (dias)</i>
Esplenectomia do HSA	131	19-86
Cirurgia + vacina bacteriana	10	91
Cirurgia + vacina bacteriana + VMC	10	117
Cirurgia + VAC	15	172
Cirurgia + AC + L-MTP-PE	16	273
Cirurgia + AC	32	141-202
Cirurgia + Doxorubicina	46	60-172
Cirurgia + AC + Minociclina	17	170
Cirurgia do HSA cutâneo estágio I	10	780
Cirurgia do HSA cutâneo estágio II	10	172
Cirurgia do HSA cutâneo estágio III	5	307

HSA = Hemangiossarcoma; VMC = Vincristina, metotrexato e ciclofosfamida; VAC = Vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida; AC = Doxorubicina e Ciclofosfamida; L-MTP-PE = Muramil tripeptídeo fosfatidiletanolamina lipossoma

## **2. Objetivos**

Este estudo teve como objetivo fazer uma análise descritiva dos casos de canídeos com diagnóstico de hemangiossarcoma (por histopatologia ou presuntivo em caso de hemangiossarcoma cardíaco), recebidos para tratamento no Centro Hospitalar Veterinário do Porto, no período compreendido entre Janeiro de 2012 e Julho de 2017. Foi propósito deste estudo a identificação de fatores de prognóstico clínicos, através da realização da análise da sobrevida, com cálculo dos tempos de sobrevida livre de doença e da sobrevida total para cada um dos animais.

### **3. Material e Métodos**

Foi extraída informação dos registos médicos eletrónicos dos casos de animais diagnosticados com hemangiossarcoma no Centro Hospitalar Veterinário (CHV), no Porto. Estes cães foram diagnosticados com HSA no período compreendido entre Janeiro de 2012 e 31 de Julho de 2017.

#### **3.1. Animais admitidos a estudo**

Foram admitidos neste estudo, 31 animais com o diagnóstico de hemangiossarcoma. O diagnóstico definitivo foi realizado através de histopatologia e no caso de HSA cardíaco foi feito um diagnóstico presuntivo através de vários exames complementares, nomeadamente a ecocardiografia.

O estadiamento clínico foi realizado através do sistema TNM, sendo os HSA classificados em estadiamento I, II e III (como referido no ponto 7 da introdução).

Foi possível obter informação acerca do seguimento clínico em 29 dos 31 animais admitidos no estudo. O seguimento clínico foi realizado através do registo das consultas médicas e de chamada telefónica para os proprietários dos mesmos, solicitando alguma informação em falta.

#### **3.2. Procedimentos Estatísticos**

Foi utilizada a estatística descritiva para caracterizar os dados recolhidos. Os dados qualitativos foram descritos através de frequência absoluta (n) e frequência relativa (%). Nos dados quantitativos foi inicialmente verificada a simetria, através da análise do *skewness* e da curtose, e a normalidade através do teste Shapiro-Wilk. As variáveis idade e peso seguiam a distribuição normal e por isso foram descritas através da média, como medida de tendência central, e do desvio padrão, como medida de dispersão. As variáveis sobrevida e período livre de doença não seguiam a distribuição normal e por isso foram descritas através da mediana, como medida de tendência central e dos percentis 25 e 75, como medida de dispersão.

Para comparar a sobrevida de acordo com as variáveis hemoabdómen, anemia, trombocitopenia, emergência, estadiamento clínico, localização do tumor, tratamento foi usado o método Kaplan-Meier e as diferenças foram estudadas pelo teste de Log-rank.

Para o tratamento dos dados estatísticos, utilizou-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences* – Versão 24.0 (IBM SPSS *Statistics* 24.0, Chicago, Estados Unidos da América). O nível de significância para rejeição da hipótese nula em todos os testes estatísticos foi fixado em  $\alpha=0.05$  (intervalo de confiança de 95%).

## 4. Resultados

### 4.1. Caracterização da amostra

A amostra foi constituída por 31 cães com diagnóstico de hemangiossarcoma. A idade média dos cães era de 10,8 anos  $\pm$  2,85 (mínimo: 4 anos; máximo: 16 anos) e o peso médio era de 26,8 kg  $\pm$  13,74 (mínimo: 6,9 kg; máximo: 63,7 kg).

Destes cães, a maioria eram machos e de raça indeterminada (tabela 4). A raça Labrador foi a que apresentou maior incidência dentro das raças puras (n=6), seguida das raças boxer (n=4) e Golden Retriever (n=2). Quando se ajustou a frequência das raças à demografia do hospital, a diferença foi estatisticamente significativa para a raça Labrador ( $p=0,02$ ), e para a raça Boieiro de Berna ( $p=0,015$ ), no entanto as outras raças não apresentaram validade estatística quando comparadas à frequência de raças do CHV.

Tabela 4 Frequência absoluta (n) e frequência relativa (%) do género e raça dos animais incluídos no estudos.

		<b>Amostra Total</b>
		n (%)
<i>Sexo</i>	Macho	18 (58,1)
	Fêmea	13 (41,9)
<i>Raça</i>	Indeterminado	14 (45,2)
	Labrador	7 (22,6)
	Boxer	4 (12,9)
	Golden Retriever	2 (6,5)
	Serra da Estrela	1 (3,2)
	Boieiro de Berna	2 (6,4)
	Pointer Inglês	1 (3,2)

Analisando a tabela 5, foi possível verificar que a localização mais frequente do tumor foi o baço (67,7%), seguido do coração (16,1%) e fígado (16,1%). A maioria dos tumores localizava-se num único órgão (80,6%) e encontrava-se no estadiamento II (48,4%).

A maioria dos cães apresentava hemoabdomen (51,6%), anemia (51,6%) e trombocitopenia (51,6%). A maioria dos cães entrou em emergência (54,8%), com choque hipovolémico ou choque cardiogénico. Em relação ao tratamento, o tratamento mais

frequentemente utilizado foi a cirurgia (74,1%), seguido da quimioterapia metronómica (45,2%). A combinação dos tratamentos mais frequente foi a cirurgia seguida de quimioterapia metronómica (16,1%) e a cirurgia seguida de quimioterapia clássica mais quimioterapia metronómica (16,1%).

Tabela 5 Frequência absoluta (n) e frequência relativa (%) de várias características clínicas

		<b>Amostra Total</b>
		n (%)
<i>Localização primária do tumor</i>	Baço	21 (67,7)
	Coração	5 (16,1)
	Fígado	5 (16,1)
	Cutâneo	3 (9,7)
	Rim	1 (3,2)
	Tecido Subcutâneo / Músculo	1 (3,2)
	Outra localização	2 (6,5)
<i>Número de órgãos afectados pelo HSA</i>	1	25 (80,6)
	2	1 (3,2)
	3	3 (9,7)
	Não determinado	2 (6,5)
<i>Estadiamento</i>	I	8 (25,8)
	II	15 (48,4)
	III	8 (25,8)
<i>Hemoabdómen</i>	Presente	16 (51,6)
	Ausente	14 (45,2)
	Sem informação	1 (3,2)
<i>Anemia</i>	Presente	16 (51,6)
	Ausente	12 (38,7)
	Sem Informação	3 (9,7)
<i>Trombocitopenia</i>	Presente	14 (45,2)
	Ausente	14 (45,2)
	Sem informação	3 (9,7)
<i>Entrou em Emergência</i>	Sim	17 (54,8)
	Não	14 (45,2)

Tabela 6 Frequência absoluta (n) e frequência relativa (%) de várias características clínicas (continuação)

		<b>Amostra Total n (%)</b>
<i>Tratamento</i>	Cirurgia	23 (74,2)
	Quimioterapia convencional	11 (35,5)
	Quimioterapia metronômica	14 (45,2)
	<i>Sem Informação</i>	2 (6,5)
<i>Combinações de tratamento</i>	Só Cirurgia	9 (29,0)
	Só Quimioterapia convencional	2 (6,5)
	Só Quimioterapia metronômica	4 (12,9)
	Cirurgia + Quimioterapia convencional	4 (12,9)
	Cirurgia + Quimioterapia metronômica	5 (16,1)
	Cirurgia + Quimioterapia convencional + Quimioterapia metronômica	5 (16,1)
	<i>Sem Informação</i>	2 (6,5)

## 4.2. Seguimento da doença

Dos 31 casos de hemangiossarcoma, 14 animais (45,2%) tiveram uma recidiva, e 17 animais (54,8%), dos quais alguns recidivados, morreram devido à doença.

Dos 31 animais em estudo, em 2 dos animais não foi possível fazer o seguimento da doença e dos restantes 29 cães o tempo médio de seguimento dos casos foi de 175 dias.

Os tempos medianos de sobrevida total e sobrevida livre de doença encontram-se descritos na tabela 3.

Dos 31 animais em estudo, 4 (12,9%) dos animais estavam vivos ao fim de ano.

Tabela 7: Tempos de Sobrevida Total e Sobrevida Livre de Doença para os animais do estudo

	Mediana	Mínimo – Máximo
Sobrevida total (dias)	256,0	0 – 845
Sobrevida livre de doença (dias)	134,0	0 – 845

## 4.3. Relação da sobrevida com as variáveis clínicas analisadas

De seguida foi analisada a relação entre a sobrevida e as variáveis clínicas estadiamento, hemoabdómen, anemia, trombocitopenia, emergência, localização do tumor e tratamento aplicado.

Analisando os resultados presentes nos seguintes gráficos, podemos verificar que não existe uma diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) no tempo de sobrevida de acordo com o estadiamento, tratamento aplicado e localização tumoral e com a presença de hemoabdómen, anemia, trombocitopenia, e emergência (choque cardiogénico e choque hipovolémico)

Em relação ao estadiamento, embora não exista uma diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,005$ ), observa-se uma tendência estatística em que os cães no estadiamento I têm uma sobrevida mediana superior aos cães nos estadiamentos mais elevados, tanto na amostra total com na amostra estratificada.

A curva de Kaplan-Meier mostrou uma estimativa mediana de sobrevida de 210,0 dias (intervalo de confiança a 95%: 0,0; 422,3) (Gráfico 1)

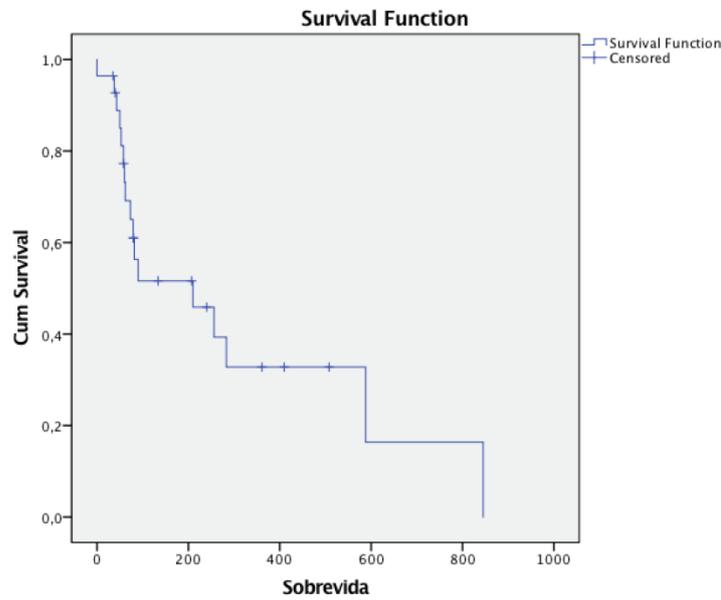


Gráfico 1 Curva de Kaplan-Meier da sobrevida.

A curva de Kaplan-Meier mostrou uma estimativa mediana de sobrevida de 256,0 dias (intervalo de confiança a 95% de 22,8 a 489,2 dias) para os cães com entrada em emergência, e de 79,0 dias (intervalo de confiança a 95% de 0,0 a 290,4 dias), para os cães sem emergência, não havendo diferenças entre os grupos (Log-rank  $p=0,888$ ) (Gráfico 2).

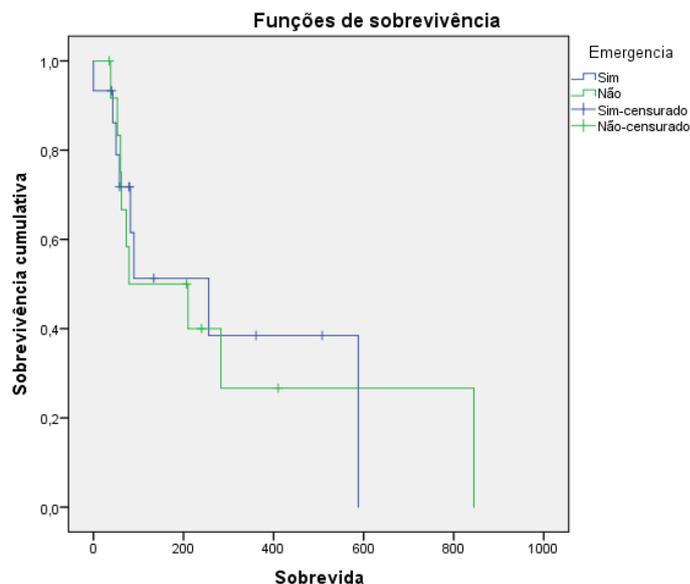


Gráfico 2 Curva de Kaplan-Meier de sobrevida de entrada em emergência no hospital

A curva de Kaplan-Meier (Gráfico 3) mostrou uma estimativa mediana de sobrevida de 210,0 dias (intervalo de confiança a 95% de 51,3 a 368,7 dias) para os cães com hemoabdómen, e de 90,0 dias (intervalo de confiança a 95% de 0,0 a 351,4 dias), para os cães sem hemoabdómen, não havendo diferenças entre os grupos (Log-rank  $p=0,757$ ).

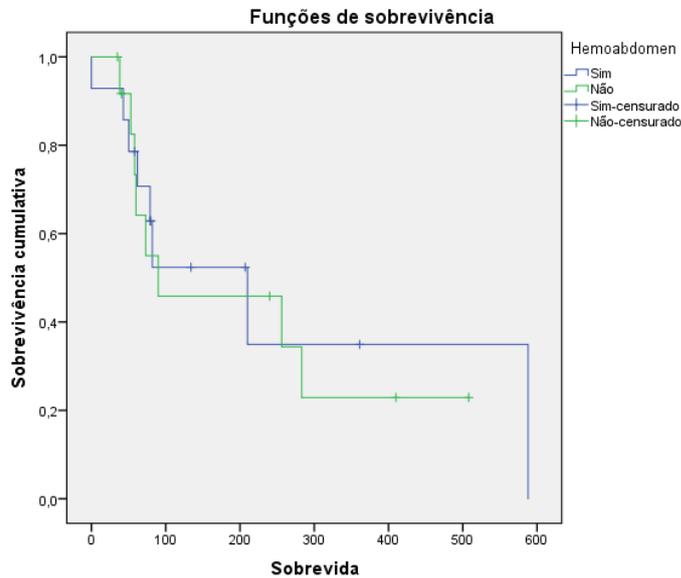


Gráfico 3 Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência de animais com entrada com hemoabdómen.

A curva de Kaplan-Meier (Gráfico 4) mostrou uma estimativa mediana de sobrevida de 90,0 dias (intervalo de confiança a 95% de 0,0 a 259,6 dias) para os cães com anemia, e de 256 dias (intervalo de confiança a 95% de 0,0 a 616,7 dias), para os cães sem anemia, não havendo diferenças entre os grupos (Log-rank  $p=0,918$ ).

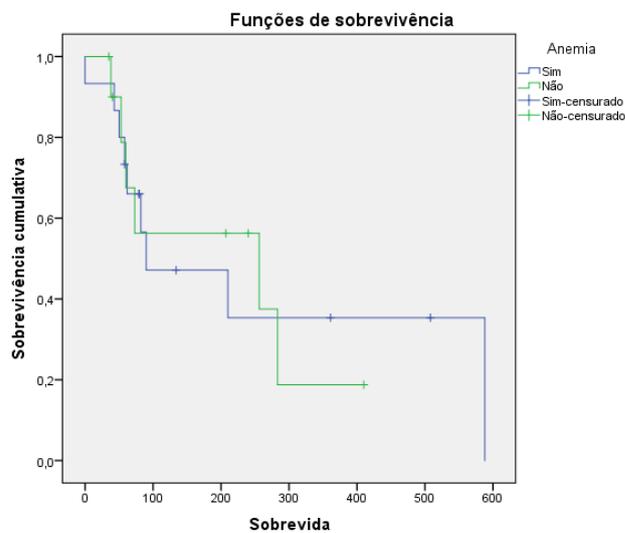


Gráfico 4 Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência de animais com entrada com anemia.

A curva de Kaplan-Meier (Gráfico 5) mostrou uma estimativa mediana de sobrevida de 90,0 dias (intervalo de confiança a 95% de 46,7 a 133,3 dias) para os cães com trombocitopenia, e de 256,0 dias (intervalo de confiança 95% de 11,6 a 500,4 dias), para os cães sem trombocitopenia, não havendo diferenças entre os grupos (Log-rank  $p=0,653$ ).

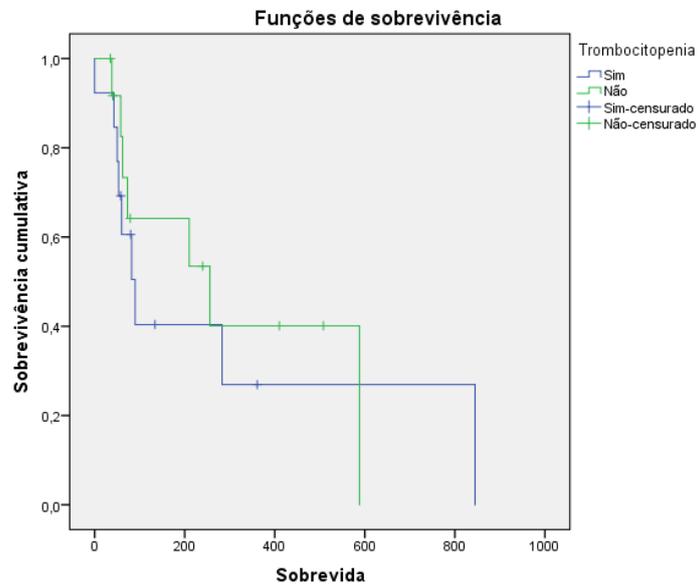


Gráfico 5 Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência de animais com entrada com trombocitopenia.

A curva de Kaplan-Meier (Gráfico 6) mostrou uma estimativa mediana de sobrevida de 256,0 dias (intervalo de confiança a 95% de 165,8 a 346,2 dias) para os cães com estadiamento I, e de 73,0 dias (intervalo de confiança a 95% de 46,4 a 99,6 dias), para os cães com estadiamento II, de 90,0 dias (intervalo de confiança a 95% de 0,0 a 285,9 dias), para os cães com estadiamento III, não havendo diferenças entre os grupos (Log-rank  $p=0,424$ ).

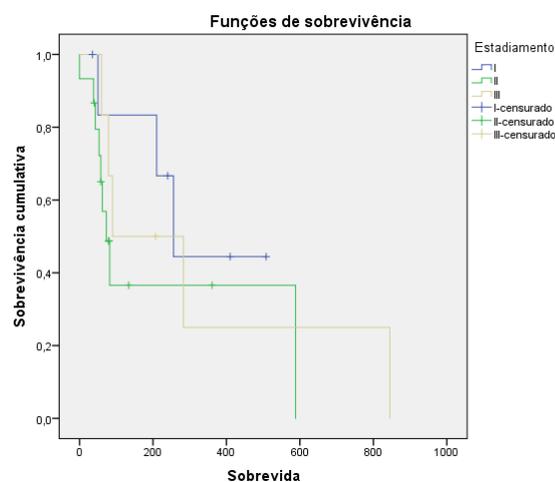


Gráfico 6 Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência de animais consoante o estadiamento clínico.

A curva de Kaplan-Meier (Gráfico 7) mostrou uma estimativa mediana de sobrevida de 256,6 dias (intervalo de confiança a 95% de 165,8 a 346,2 dias) para os cães com estadiamento I, e de 82,0 dias (intervalo de confiança a 95% de 61,2 a 102,8 dias), para os cães com estadiamento II e III, não havendo diferenças entre os grupos (Log-rank  $p=0,329$ ).

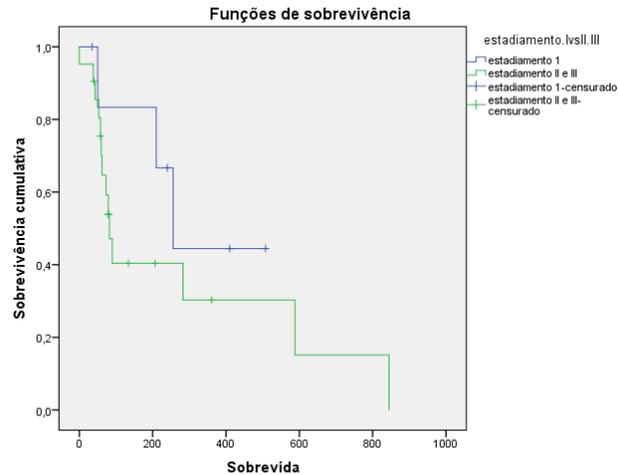


Gráfico 7 Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência de animais consoante o estadiamento clínico, comparando o estadiamento I versus (vs) o estadiamento II e III.

A curva de Kaplan-Meier (Gráfico 8) mostrou uma estimativa mediana de sobrevida de 73,0 dias (intervalo de confiança a 95% de 0,0 a 597,4 dias) para os cães com HSA cutâneo, e de 210,0 dias (intervalo de confiança a 95% de 0,0 a 246,6 dias), para os cães com HSA não cutâneo, não havendo diferenças entre os grupos (Log-rank  $p=0,463$ ).

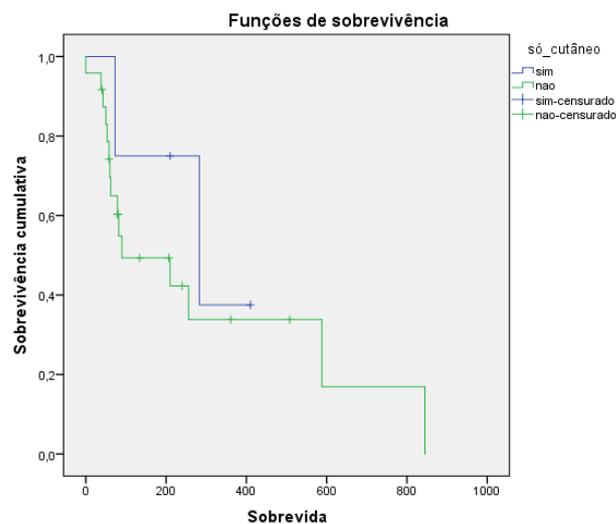


Gráfico 8 Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência de animais com HSA cutâneo

A curva de Kaplan-Meier (Gráfico 9) mostrou uma estimativa mediana de sobrevivência de 845,0 dias (intervalo de confiança a 95% de 0,0 a 845,0 dias) para os cães com HSA submetidos a cirurgia, e de 256,0 dias (intervalo de confiança a 95% de 0,0 a 520,3 dias), para os cães com HSA submetidos a cirurgia e quimioterapia, não havendo diferenças entre os grupos (Log-rank  $p=0,641$ ).

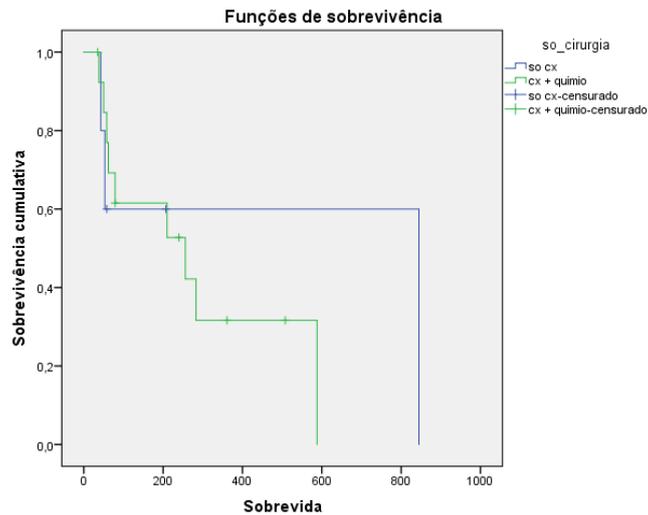


Gráfico 9 Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência de animais submetidos a cirurgia vs cirurgia + quimioterapia

A curva de Kaplan-Meier (Gráfico 10) mostrou uma estimativa mediana de período livre de doença de 134,0 dias (intervalo de confiança a 95% de 0,0 a 357,6 dias).

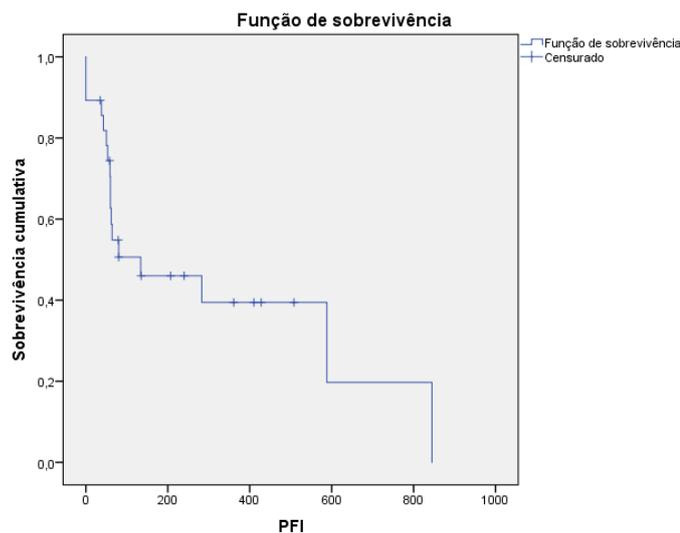


Gráfico 10 Gráfico de Kaplan-Meier para o período livre de doença.

A curva de Kaplan-Meier (Gráfico 11) mostrou uma estimativa mediana do período livre de doença (SLD) de 64,0 dias (intervalo de confiança a 95% de 0,0 a 323,4 dias) para os cães com hemoabdómen, e de 134,0 dias (intervalo de confiança a 95% de 0,0 a 358,6 dias), para os cães sem hemoabdómen, não havendo diferenças entre os grupos (Log-rank  $p=0,739$ ).

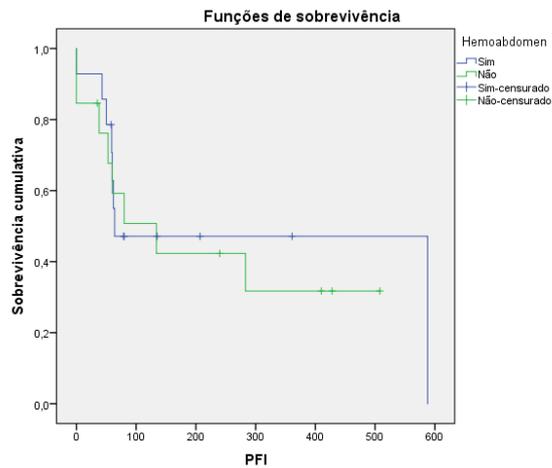


Gráfico 11 Curva de Kaplan-Meier para o período livre de doença (PFI) para animais com hemoabdómen.

## 5. Discussão

Neste estudo avaliou-se uma série consecutiva de 31 cães com hemangiosarcoma, maioritariamente diagnosticados por histopatologia, após cirurgia. Nos casos de HSA cardíaco estabeleceu-se um diagnóstico presuntivo após a realização de ecocardiografia.

O fato deste ser um estudo retrospectivo faz com que haja lacunas de alguns dados devido aos registos médicos estarem incompletos. Outro dos aspetos a considerar é o número relativamente baixo de animais incluídos no estudo, pois um número maior poderia ter permitido esclarecer algumas das tendências estatísticas observadas. Contudo, alguns dos resultados, nomeadamente na caracterização epidemiológica dos animais, estão de acordo com a bibliografia existente.

Um dos objetivos deste trabalho era a descrição epidemiológica dos 31 cães diagnosticados com HSA. Na amostra em estudo estavam representados 7 raças puras e animais sem raça definida. Relativamente à raça, os animais sem raça definida (SRD) foram os mais afetados (n=14) contrariamente ao descrito por outros autores que dizem que as raças puras apresentam uma maior predisposição para o desenvolvimento deste tumor que os animais SRD (Grüntzig et al. 2016). No entanto, estes resultados podem estar sobre-representados, uma vez que de raça indeterminada tem uma grande expressividade na população canina portuguesa, assim como na população do Centro Hospitalar Veterinário (aproximadamente 45% da população canina no CHV são animais SRD). Dentro das raças puras, na amostra figuram cães das raças Labrador (n=7), Boxer (n=4) e Labrador Retriever (n=2) que vão de acordo com a bibliografia existente. As raças incidentes dos animais deste estudo foram ajustadas à demografia de raças do CHV, o Labrador foi a raça com maior incidência e a diferença foi estatisticamente significativa quando comparada com a frequência de animais desta raça na população do hospital (p=0,0156). A raça Pastor Alemão é descrita na literatura como a raça com maior predisposição para o desenvolvimento desta neoplasia e neste estudo não foi uma raça representada (Smith 2003, Locke and Barber 2006, Ferraz et al. 2008, Grüntzig et al. 2016). É de salientar que os animais com HSA cutâneo confinado à derme apresentam uma predisposição racial diferente, onde figuram raças de pelagem clara, com menos pigmentação como o Beagle, o Bulldog branco e o Pointer Inglês (Bulakowski et al. 2008). No presente estudo, um dos dois animais com HSA cutâneo era um Pointer Inglês, uma das raças predispostas, no entanto o outro animal era da raça Indeterminada. Os HSAs destes dois animais apresentavam-se macroscopicamente pequenos e localizavam-se na zona ventral abdominal, como referido na literatura (Ward et al. 1994, Smith 2003, Ferraz et al. 2008).

Segunda a literatura, a prevalência de HSA é maior em raças de grande porte (Smith 2003), o que vai de encontro com os dados observados neste estudo, em que todos animais de raça pura pertenciam a raças de porte grande.

Relativamente ao sexo, o nosso estudo demonstrou uma maior prevalência do tumor em machos (n=18) do que em fêmeas (n=13), este tema é bastante controverso, pois embora vários autores digam que há maior prevalência da doença em machos, outros investigadores afirmam que não há predisposição sexual (Smith 2003, Ferraz et al. 2008, Grüntzig et al. 2016).

A idade média dos animais vai desde a meia-idade à idade geriátrica, com uma média que se situa entre os 8 e os 13 anos (Smith 2003, Gabor and Vanderstichel 2006, Locke and Barber 2006, Yoo et al. 2017). Na amostra estudada a idade média dos cães era de 10,8 anos  $\pm$  2,85 (mínimo: 4 anos; máximo: 16 anos), o que vai de encontro à literatura. Smith (2003) refere que por vezes, este tumor surge em animais mais jovens e neste trabalho o HSA surgiu num cão com 4 anos e outro com 5 anos.

Na amostra deste estudo, a localização mais frequente do tumor, no momento do diagnóstico, foi o baço (67,7%), seguindo-se o coração (16,1%) e o fígado (16,1%), estando também presente na derme e tecido subcutâneo (12,9%). A localização do tumor está em concordância com os outros estudos feitos por investigadores, que afirmam que o baço é o órgão com maior prevalência desta neoplasia, seguindo-se o coração, pele e tecido subcutâneo. Embora o fígado seja um órgão representativo desta neoplasia, neste estudo aparece com uma maior incidência do que na literatura descrita (Clifford et al. 2000, Smith 2003, Locke and Barber 2006, Ferraz et al. 2008, Yoo et al. 2017). Relativamente ao HAS renal, Segundo Locke e Barber (2006), a incidência é bastante rara, representando apenas 0,01% entre todos os HSA estudados por estes, no entanto, neste estudo foi diagnosticado um caso de HSA renal, correspondente a 3,2% dos casos observados.

No nosso estudo, alguns dos animais (12,9%) diagnosticados com HSA, apresentaram, no momento do diagnóstico, o tumor em vários órgãos. Está descrito por vários autores, que no momento do diagnóstico, já existem metástases em órgãos distantes em cerca de 80% dos casos (Gabor and Vanderstichel 2006, O'brien 2007). No entanto, há uma controvérsia em animais onde o HSA é encontrado em vários órgãos, pois não está claro se se trata de HSA multicêntrico ou de um HSA primário com várias metástases (Sabattini and Bettini 2009).

Na nossa amostra apenas 12,9% dos animais apresentavam HSA em múltiplos órgãos. No entanto, em alguns animais não foi possível a realização de exames, como por exemplo, a ecocardiografia em animais que estavam diagnosticados com HSA esplênico. Este facto pode ter introduzido uma ligeira alteração nos nossos resultados, dado que

segundo a literatura, aproximadamente 25% dos animais coexistem com HSA esplênico e cardíaco (Mullin et al. 2016, Treggiari et al. 2017).

É importante salientar, que para fazer um correto estadiamento do tumor, durante a cirurgia do HSA primário, nomeadamente do baço, se o fígado apresentar alterações macroscópicas semelhantes a metástases é sempre importante enviar o tecido para histopatologia. Este facto é particularmente relevante em cães geriátricos pois pode tratar-se de hiperplasia nodular (Wood et al. 1998, Sharma 2012), como aconteceu num dos casos da amostra deste estudo. No referido caso, veio a comprovar-se tratar-se apenas de hiperplasia nodular pelo que não havia relação com o HSA.

Segundo vários investigadores, a anemia é uma das apresentações clínicas mais frequentes nos animais com HSA, estando relatada com uma incidência de aproximadamente 80% (Ng and Mills 1985), resultado da hemólise microangiopática, da rutura do tumor ou da CID (Sharma 2012). No nosso estudo a anemia esteve presente em 51,6 % dos caos, uma incidência mais baixa do que a que está descrita na literatura. Segundo a literatura, animais com HSA tem diversas alterações hematológicas como a presença de acântocitos em 50% dos animais com HSA (Smith 2003), de equinócitos e eritrócitos nucleados (Ng and Mills 1985, Smith 2003). Infelizmente, neste estudo retrospectivo não foi possível fazer o levantamento destas informações.

A trombocitopenia também é uma alteração do hemograma muito frequente neste tumor, estando descrita com uma incidência que varia de 75% (Hammer et al. 1991) a 90% (Ng and Mills 1985). Alguns autores relatam uma incidência mais baixa, que varia dos 30% a 60% (Smith 2003). Neste estudo a incidência de trombocitopenia foi de 45,2% nos cães admitidos no estudo, estando o valor dentro dos intervalos definidos por alguns autores.

Da amostra em estudo, 54,8% dos animais entrou no CHV em estado de emergência, ou seja em choque hipovolémico ou cardiogénico. Segundo Couto e outros investigadores (2013), mais de 50% dos animais apresentam-se num momento inicial em emergência, estando o valor de acordo com o da amostra estudada.

Nos animais deste estudo, 16 cães (51,5%) entraram no CHV com hemoabdómen, após rutura do tumor primário ou de metástases. Segundo, Locke e Barber (2006), cerca de 40 a 60% dos cães com HSA esplênico apresentam-se com hemoabdómen. O hemoabdómen agudo não traumático está fortemente associado a malignidade (Corbin et al. 2017).

Os animais da amostra apresentaram uma estimativa mediana de sobrevida total (ST) de 210,0 dias (intervalo de confiança a 95%: 0,0; 422,3) e uma estimativa mediana de sobrevida livre de doença (SLD) de 134,0 dias (intervalo de confiança a 95%: 0,00; 357,6). Segundo a literatura, a ST e a SLD dependem da localização do tumor e do estadio clínico

no momento do diagnóstico. No entanto, o prognóstico é mau, como salientam os resultados deste estudo. Devido à agressividade do tumor e a capacidade de metastização, sabe-se que <10% dos animais estão vivos ao fim de 1 ano (Smith 2003). Neste estudo, aproximadamente 12,9% (n=4) dos animais estavam vivos ao fim de um ano, um valor um pouco acima do valor retratado pela literatura.

Neste estudo, foi avaliado a ST dos animais com uma apresentação inicial em emergência (choque cardiogénico ou hipovolémico) (p=0,888), com anemia (p=0,918), trombocitopenia (p=0,653) e hemoabdómen (p=0,757), nenhuma das apresentações constitui um fator de prognóstico, não havendo relação entre as apresentações e a ST. Os nossos resultados vão de encontro ao descrito por outros autores que também não observaram associações estatísticas significativas entre as variáveis estudadas e a sobrevida total dos animais (Wood et al. 1998, Moore et al. 2017).

Relativamente à sobrevida livre de doença, alguns autores afirmam que a rutura do tumor no abdómen, pode influenciá-la negativamente devido à libertação de metástases na cavidade abdominal (Wood et al. 1998), no entanto, neste estudo a presença de hemoabdómen não esteve relacionada com o SLD (p=0,739), não parecendo influenciar a recidiva do tumor. É de salientar que na prática clínica, frequentemente, a presença de hemoabdómen é um fator usado na decisão de realizar o tratamento ou eutanasiar os animais. Este estudo demonstra que a presença de hemoabdómen não parece influenciar a ST e a SLD, não devendo assim ser um fator a ter em conta para prosseguir ou não com o tratamento.

O valor prognóstico do estágio clínico relativamente ao tempo de ST é um tema controverso. Vários investigadores afirmam que o estágio clínico não é um fator de prognóstico para os cães com HSA esplénico (Wood et al. 1998, Alvarez et al. 2013). Após uma análise dos resultados da amostra em estudo, verifica-se que o estágio clínico também não revelou valor prognóstico indo de encontro ao relatado por outros investigadores. No entanto, a estimativa mediana da sobrevida do estadiamento I (256,0 dias) foi bastante superior à mediana dos estadiamentos II (73,0) e III (90,0), pelo que não podemos excluir a hipótese de que o número de animais, assim como o facto de estarmos a analisar animais com diferentes tipos de hemangiossarcomas possa ter tido influência os resultados.

A localização do HSA foi avaliada como um fator prognóstico, comparando a ST dos animais com HSA cutâneo com o HSA de outras localizações viscerais, não obtendo um resultado estatisticamente significativo (p=0,463). No entanto, a amostra de HSA cutâneo é muito pequena (4 animais, dos quais 2 ainda se encontram vivos). Um dos animais com HSA na derme apresentou uma ST de 210 dias e o outro animal uma ST de 410 dias, estes dois animais encontravam-se, no momento, com um bom estado de saúde geral e sem

recidiva do tumor. Estes valores de ST para os animais com o HSA cutâneo confinado à derme, confirma o que outros investigadores revelam em relação ao bom prognóstico do HSA na derme, que segundo a literatura tem uma mediana de sobrevivência de 780 dias (Ward et al. 1994). Os outros dois animais com HSA cutâneo que entraram na curva de Kaplan-Meier possuíam um HSA subcutâneo em estadio II (ST=283 dias) e outro cão possuía um HSA subcutâneo que já abrangia o músculo, em estadio III (ST=73 dias). Estes animais tiveram ST baixo, pois como afirma Ward *et al* (1994) o HSA subcutâneo detém um pior prognóstico do que o HSA confinados à derme, e como afirma Bulakowski e colaboradores (2008) o HSA intramuscular tem um pior prognóstico do que o HSA subcutâneo, como nos casos da amostra estudada.

Neste trabalho, também foi analisada a ST relacionada com o tratamento, comparando a ST dos animais que foram submetidos a cirurgia, com a ST dos animais que foram sujeitos a cirurgia com quimioterapia adjuvante (quimioterapia convencional e quimioterapia metronômica), esta associação não obteve resultados estatisticamente significativos ( $p=0,641$ ). Segundo a literatura, a cirurgia é o tratamento de eleição, mas é puramente paliativa, pois não aumenta significativamente a sobrevida dos animais (Clifford et al. 2000). No entanto, em casos de HSA cutâneo confinados à derme, a cirurgia é o único tratamento necessário, garantindo um bom prognóstico aos animais, com um índice de sobrevivência elevado (Ward et al. 1994, Smith 2003, Bulakowski et al. 2008). Nos dois casos de HSA cutâneo o tratamento efetuado também foi a cirurgia e os dois animais ainda se encontram vivos, com uma ST elevada.

Vários estudos afirmam que a quimioterapia (convencional e metronômica) garante aos cães com HSA uma sobrevivência maior do que a cirurgia como único tratamento, embora o prognóstico também seja mau (Clifford et al. 2000, Smith 2003, Finotello et al. 2015). Na amostra deste estudo, os resultados da comparação da ST entre tratamentos não foram estatisticamente significativos.

## 6. Conclusão

Após este estudo foi possível concluir que a epidemiologia da amostra apresentou algumas características semelhantes às descritas na literatura veterinária, enquanto outras se manifestaram discordantes:

Relativamente à raça, embora vários estudos refiram a raça Pastor Alemão como a mais predisposta a desenvolver HSA, a nossa amostra não demonstrou essa associação, demonstrando antes uma predisposição para os animais SRD, para a raça Labrador e para o Boxer.

Os animais geriátricos foram os mais afetados por esta neoplasia, bem como os animais de raças de grande porte.

Verificou-se uma elevada percentagem de animais admitidos no hospital em choque (hipovolémico e cardiogénico), com anemia, trombocitopenia e hemoabdomen, com incidências que vão de acordo com a literatura.

No estudo de sobrevida, as variáveis analisadas (localização do tumor, estadiamento clínico, tipo de tratamento) não revelaram associação com a sobrevida livre de doença nem com a sobrevida total. Acreditamos que são necessários estudos adicionais com um maior número de casos e com um grupo de animais mais homogéneo, nomeadamente em termos de tipos de hemangiossarcoma, a fim de se clarificarem os presentes resultados.

Da realização deste estudo podemos ainda concluir que pelo fato do hemangiossarcoma ser um tumor maligno de comportamento agressivo e elevado potencial metastático, é importante que os médicos veterinários estejam familiarizados com as várias apresentações clínicas, afim de poderem realizar um diagnóstico atempado desta neoplasia.

## 7. Bibliografia

- Alvarez FJ, Hosoya K, Lara-Garcia A, Kisseberth W, Couto G. 2013. VAC Protocol for Treatment of Dogs with Stage III Hemangiosarcoma. *Journal of the American Animal Hospital Association* 49: 370–377.
- Aronsohn MG, Dubiel B, Roberts B, Powers BE. 2009. Prognosis for Acute Nontraumatic Hemoperitoneum in the Dog: A Retrospective Analysis of 60 Cases (2003–2006). *Journal of the American Animal Hospital Association* 45: 72–77.
- Ávila VPF de, Esmeraldino AT, Witz MI. 2011. Aspectos clínicos e patológicos de hemangiossarcoma em cães: estudo de 62 casos. *Veterinária em Foco* 8: 197–204.
- Biller B, Berg J, Garrett L, Ruslander D, Wearing R, Abbott B, Patel M, Smith D, Bryan C. 2016. 2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 52: 181–204.
- Borgatti A, Winter AL, Stuebner K, Scott R, Ober CP, Anderson KL, Feeney DA, Vallera DA, Koopmeiners JS, Modiano JF, Froelich J. 2017. Evaluation of 18-F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) as a staging and monitoring tool for dogs with stage-2 splenic hemangiosarcoma – A pilot study. *PLOS ONE* 12: e0172651.
- Brellou G, Papaioannou N, Patsikas M, Polizopoulou Z, Vlemmas I. 2004. Vertebral telangiectatic osteosarcoma in a dog. *Veterinary Clinical Pathology* 33: 159–162.
- Brown NO, Patnaik AK, MacEwen EG. 1985. Canine hemangiosarcoma: retrospective analysis of 104 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 186: 56–58.
- Bulakowski EJ, Philibert JC, Siegel S, Clifford CA, Risbon R, Zivin K, Cronin KL. 2008. Evaluation of outcome associated with subcutaneous and intramuscular hemangiosarcoma treated with adjuvant doxorubicin in dogs: 21 cases (2001–2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 233: 122–128.
- Burton JH, Powers BE, Biller BJ. 2014. Clinical outcome in 20 cases of lingual hemangiosarcoma in dogs: 1996–2011. *Veterinary and Comparative Oncology* 12: 198–204.
- C Schatteman G, Awad O. 2004. Hemangioblasts, Angioblasts, and Adult Endothelial Cell Progenitors.
- Chan CM, Zwahlen CH, de Lorimier L-P, Yeomans SM, Hoffmann KL, Moore AS. 2016. Primary nodal hemangiosarcoma in four dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 249: 1053–1060.
- Chun R, Kellihan HB, Henik RA, Stepien RL. 2010. Comparison of plasma cardiac troponin I concentrations among dogs with cardiac hemangiosarcoma, noncardiac hemangiosarcoma, other neoplasms, and pericardial effusion of nonhemangiosarcoma origin. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 237: 806–811.

- Clifford CA, Mackin AJ, Henry CJ. 2000. Treatment of Canine Hemangiosarcoma: 2000 and Beyond. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14: 479–485.
- Corbin EE, Cavanaugh RP, Schwartz P, Zawadzki KI, Donovan T. 2017. Splenomegaly in small-breed dogs: 45 cases(2005–2011). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 250: 1148–1154.
- Dervisis NG, Dominguez PA, Newman RG, Cadile CD, Kitchell BE. 2011. Treatment with DAV for Advanced-Stage Hemangiosarcoma in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 47: 170–178.
- Eberle N, von Babo V, Nolte I, Baumgärtner W, Betz D. 2012. Splenic masses in dogs. Part 1: Epidemiologic, clinical characteristics as well as histopathologic diagnosis in 249 cases (2000-2011). *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere* 40: 250–260.
- Ferraz JRDS, Roza MR da, Júnior JC, Costa AC da. 2008. Hemangiossarcoma canino: revisão de literatura Canine hemangiosarcoma: literature review Hemangiosarcoma en el perro: revisión de literatura. *Jornal Brasileiro de Ciência Animal* 1: 35–48.
- Finora K. 2003. Common paraneoplastic syndromes. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 18: 123–126.
- Finotello R, Henriques J, Sabattini S, Stefanello D, Felisberto R, Pizzoni S, Ferrari R, Marconato L. 2017. A retrospective analysis of chemotherapy switch suggests improved outcome in surgically removed, biologically aggressive canine haemangiosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology* 15: 493–503.
- Finotello R, Stefanello D, Zini E, Marconato L. 2015. Comparison of doxorubicin-cyclophosphamide with doxorubicin-dacarbazine for the adjuvant treatment of canine hemangiosarcoma. *Veterinary and comparative oncology* 15: 25–35.
- Frank S, Nowak M. 2003. Cell biology: Developmental predisposition to cancer. *Nature* 422: 494.
- Gabor LJ, Vanderstichel RV. 2006. Primary Cerebral Hemangiosarcoma in a 6-Week-Old Dog. *Veterinary Pathology* 43: 782–784.
- Gardner HL, London CA, Portela RA, Nguyen S, Rosenberg MP, Klein MK, Clifford C, Thamm DH, Vail DM, Bergman P, Crawford-Jakubiak M, Henry C, Locke J, Garrett LD. 2015. Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma. *BMC Veterinary Research* 11: 131.
- Gaspar TB, Henriques J, Marconato L, Queiroga FL. 2017. The use of low-dose metronomic chemotherapy in dogs—insight into a modern cancer field. *Veterinary and Comparative Oncology* n/a-n/a.
- Grüntzig K, Graf R, Boo G, Guscetti F, Hässig M, Axhausen KW, Fabrikant S, Welle M, Meier D, Folkers G, Pospischil A. 2016. Swiss Canine Cancer Registry 1955-2008: Occurrence of the Most Common Tumour Diagnoses and Influence of Age, Breed, Body Size, Sex and Neutering Status on Tumour Development. *Journal of Comparative Pathology* 155: 156–170.

- Haeussler DJ, Rodríguez LM, Wilkie DA, Premanandan C. 2011. Primary central corneal hemangiosarcoma in a dog. *Veterinary Ophthalmology* 14: 133–136.
- Hammer AS, Couto CG, Swardson C, Getzy D. 1991. Hemostatic Abnormalities in Dogs With Hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 5: 11–14.
- Hammer AS, Sikkema DA. 1995. Hepatic Neoplasia in the Dog and Cat. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 25: 419–435.
- Hammond TN, Pesillo-Crosby SA. 2008. Prevalence of hemangiosarcoma in anemic dogs with a splenic mass and hemoperitoneum requiring a transfusion: 71 cases (2003–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 232: 553–558.
- Hargis AM, Ihrke PJ, Spangler WL, Stannard AA. 1992. A Retrospective Clinicopathologic Study of 212 Dogs with Cutaneous Hemangiomas and Hemangiosarcomas. *Veterinary Pathology* 29: 316–328.
- Hillers KR, Lana SE, Fuller CR, LaRue SM. 2007. Effects of palliative radiation therapy on nonsplenic hemangiosarcoma in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 43: 187–192.
- Hosgood G. 1991. Canine hemangiosarcoma. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 13: 1065–1068.
- Ivančić M, Long F, Seiler GS. 2009. Contrast harmonic ultrasonography of splenic masses and associated liver nodules in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 234: 88–94.
- Kim M, Choi S, Choi H, Lee Y, Lee K. 2016. Diagnosis of a large splenic tumor in a dog: computed tomography versus magnetic resonance imaging. *The Journal of Veterinary Medical Science* 77: 1685–1687.
- Kim SE, Liptak JM, Gall TT, Monteith GJ, Woods JP. 2007. Epirubicin in the adjuvant treatment of splenic hemangiosarcoma in dogs: 59 cases (1997–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 231: 1550–1557.
- Lamb CR. 1990. Abdominal ultrasonography in small animals: Examination of the liver, spleen and pancreas. *Journal of Small Animal Practice* 31: 5–14.
- Lamerato-Kozicki AR, Helm KM, Jubala CM, Cutter GC, Modiano JF. 2006. Canine hemangiosarcoma originates from hematopoietic precursors with potential for endothelial differentiation. *Experimental Hematology* 34: 870–878.
- Lana S, U'ren L, Plaza S, Elmslie R, Gustafson D, Morley P, Dow S. 2007. Continuous Low-Dose Oral Chemotherapy for Adjuvant Therapy of Splenic Hemangiosarcoma in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21: 764–769.
- Locke JE, Barber LG. 2006. Comparative Aspects and Clinical Outcomes of Canine Renal Hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20: 962–967.
- Moore AS, Rassnick KM, Frimberger AE. 2017. Evaluation of clinical and histologic factors associated with survival time in dogs with stage II splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy and adjuvant chemotherapy: 30 cases (2011–2014). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 251: 559–565.

- Mullin C m., Arkans M a., Sammarco C d., Vail D m., Britton B m., Vickery K r., Risbon R e., Lachowicz J, Burgess K e., Manley C a., Clifford C a. 2016. Doxorubicin chemotherapy for presumptive cardiac hemangiosarcoma in dogs†. *Veterinary and Comparative Oncology* 14: e171–e183.
- Ng CY, Mills JN. 1985. Clinical and haematological features of haemangiosarcoma in dogs. *Australian Veterinary Journal* 62: 1–4.
- Nolan MW, Arkans MM, LaVine D, DeFrancesco T, Myers JA, Griffith EH, Posner LP, Keene BW, Tou SP, Gieger TL. 2017. Pilot study to determine the feasibility of radiation therapy for dogs with right atrial masses and hemorrhagic pericardial effusion. *Journal of Veterinary Cardiology: The Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology* 19: 132–143.
- O'brien RT. 2007. Improved Detection of Metastatic Hepatic Hemangiosarcoma Nodules with Contrast Ultrasound in Three Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 48: 146–148.
- Ogilvie GK, Powers BE, Mallinckrodt CH, Withrow SJ. 1996. Surgery and Doxorubicin in Dogs With Hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 10: 379–384.
- Oksanen A. 1978. Haemangiosarcoma in dogs. *Journal of Comparative Pathology* 88: 585–595.
- Pastor J. 2002. Canine Hemangiosarcoma. Clinical Update. World Small Animal Veterinary Association Congress.
- Payne SE, Rassnick KM, Northrup NC, Kristal O, Chretien JD, Cotter SM, Kintzer P, Frimberger AE, Morrison-Collister KE, Wood CA, Moore AS. 2003. Treatment of vascular and soft-tissue sarcomas in dogs using an alternating protocol of ifosfamide and doxorubicin. *Veterinary and Comparative Oncology* 1: 171–179.
- Prymak C, McKee LJ, Goldschmidt MH, Glickman LT. 1988. Epidemiologic, clinical, pathologic, and prognostic characteristics of splenic hemangiosarcoma and splenic hematoma in dogs: 217 cases (1985). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 193: 706–712.
- Regan DP, Escaffi A, Coy J, Kurihara J, Dow SW. 2016. Role of monocyte recruitment in hemangiosarcoma metastasis in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology* n/a-n/a.
- Richard W. Nelson, C. Guillermo Couto. 2013. Part Eleven Oncology. *Small Animal Internal Medicine*, 5th Ed St. Louis, MO: Mosby. p. 1126–1200.
- Sabattini S, Bettini G. 2009. An Immunohistochemical Analysis of Canine Haemangioma and Haemangiosarcoma. *Journal of Comparative Pathology* 140: 158–168.
- Sharma D. 2012. Hemangiosarcoma in a geriatric Labrador retriever. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne* 53: 889–892.
- Smith AN. 2003. Hemangiosarcoma in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 33: 533–552.
- Srebernik N, Appleby EC. 1991. Breed prevalence and sites of haemangioma and haemangiosarcoma in dogs. *The Veterinary record* 129: 408–409.

- Treggiari E, Pedro B, Dukes-McEwan J, Gelzer AR, Blackwood L. 2017. A descriptive review of cardiac tumours in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology* 15: 273–288.
- Ward H, Fox LE, Calderwood-Mays MB, Hammer AS, Couto CG. 1994. Cutaneous Hemangiosarcoma in 25 Dogs: A Retrospective Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 8: 345–348.
- Ware WA, Hopper DL. 1999. Cardiac Tumors in Dogs: 1982–1995. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13: 95–103.
- Wendelburg KM, Price LL, Burgess KE, Lyons JA, Lew FH, Berg J. 2015. Survival time of dogs with splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy with or without adjuvant chemotherapy: 208 cases (2001–2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 247: 393–403.
- Withrow SJ, Vail DM. 2007. Chapter 32 - Miscellaneous Tumors. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* Saint Louis: W.B. Saunders. p. 785–823.
- Wong RW, Gonsalves MN, Huber ML, Rich L, Strom A. 2015. Erythrocyte and Biochemical Abnormalities as Diagnostic Markers in Dogs With Hemangiosarcoma Related Hemoabdomen. *Veterinary Surgery* 44: 852–857.
- Wood CA, Moore AS, Gliatto JM, Ablin LA, Berg RJ, Rand WM. 1998. Prognosis for dogs with stage I or II splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy alone: 32 cases (1991-1993). *Journal of the American Animal Hospital Association* 34: 417–421.
- Yamamoto S, Hoshi K, Hirakawa A, Chimura S, Kobayashi M, Machida N. 2013. Epidemiological, Clinical and Pathological Features of Primary Cardiac Hemangiosarcoma in Dogs: A Review of 51 Cases. .
- Yoo S, Kim J, Myung H-W, Woo S, Chung D-J, Lee A-J, Kim H-J, KIM H-Y, others. 2017. Primary intrapelvic hemangiosarcoma in a dog. *Journal of Veterinary Medical Science* 16–0186.