

Thiago de Castilho e Lima

Hemangiossarcoma esplênico e cardíaco em cão: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário.

Preceptor: Profa. Ass. Dra. Juliany Gomes Quitzan

Botucatu

2023

Thiago de Castilho e Lima

Hemangiossarcoma esplênico e cardíaco em cão: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário

Área de concentração: oncologia/clínica e cirurgia de pequenos animais

Preceptor: Profa. Ass. Dra. Juliany Gomes Quitzan

Coordenador de estágio: Profa. Ass. Dra. Luciane dos Reis Mesquita

Botucatu

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA
INFORM.DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE
BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Lima, Thiago de Castilho e.

Hemangiossarcoma esplênico e cardíaco em cão : revisão
de literatura / Thiago de Castilho e Lima. - Botucatu,
2023

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina
Veterinária) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia

Orientador: Juliany Gomes Quitzan

Capes: 50501003

1. Cirurgia. 2. Oncologia. 3. Quimioterapia. 4.
Sarcoma. 5. Hemangiossarcoma.

Palavras-chave: Cirurgia; Oncologia; Quimioterapia;
Sarcoma.

Dedicatória

Dedico este trabalho a minha bisavó, dona Diva. Infelizmente ela não está mais entre nós, mas sempre foi uma das minhas maiores apoiadoras. Então este trabalho, bem como essa graduação, está dedicado a ela.

Agradecimentos

À minha família, que fez do possível e o impossível para que eu chegasse até aqui.

Aos meus amigos, por terem ficado ao meu lado durante essa jornada.

Ao meu namorado, que me apoiou a cada passo e desafio dessa graduação.

E por fim, mas não menos importante, as minhas professoras. Tive o prazer de ser orientado por professoras maravilhosas que me guiaram e moldaram o médico veterinário que está se formando.

Resumo

O hemangiossarcoma é uma neoplasia maligna de origem mesenquimal, com etiologia ainda não elucidada, podendo acometer diferentes órgãos e tecidos, incluindo pele e tecido muscular. O fator genético é apontado como responsável pela predisposição por algumas raças, como o Pastor Alemão. As apresentações esplênica e cardíaca representam as neoplasias de maior ocorrência no baço e coração, respectivamente. O diagnóstico definitivo é pela histopatologia. O tratamento mais indicado é a cirurgia, mas protocolos quimioterápicos podem ser eficazes, sendo a doxorrubicina o princípio mais utilizado. A sobrevida de animais com hemangiossarcoma passível de tratamento é de aproximadamente 160 dias, e o prognóstico é desfavorável devido à natureza agressiva e metastática da doença.

Palavras chaves: oncologia; sarcoma; cirurgia; quimioterapia

Abstract

Hemangiosarcoma is a malignant neoplasm of mesenchymal origin. The etiology is not clear, and can affect different organs and tissues, including skin and muscle tissue. Genetic factors are taken into consideration when assessing predisposition in certain breeds, including the German Shepherd. The splenic and cardiac presentation represent the most frequent neoplasms in the spleen and heart, respectively. The histopathology is the gold standard for definitive diagnosis. The main treatment is the surgery, but chemotherapy protocols could be useful, with doxorubicin as the most used drug. The survival of animals with treatable hemangiosarcoma is approximately 160 days, and the prognosis is unfavorable due to the aggressive and metastatic nature of the disease.

Keywords: oncology; sarcoma; surgery; chemotherapy

Sumário

Resumo.....	06
Abstract.....	06
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	08
1. Introdução.....	09
2. Manifestação Clínica.....	10
2.1. Hemangiossarcoma Esplênico.....	10
2.2. Hemangiossarcoma Cardíaco.....	11
3. Diagnóstico.....	12
4. Estadiamento.....	14
5. Tratamento.....	16
6. Prognóstico.....	17
7. Conclusão.....	17
8. Bibliografia.....	18

Lista de Abreviatura e siglas

CAAF- Citologia aspirativa por agulha fina

CID: Coagulação Intravascular Disseminada

ECG: Eletrocardiograma

HSA: Hemangiossarcoma

PET-CT: Positron Emission Tomography – Computed Tomography

SRD: Sem raça definida

TPC: Tempo de perfusão capilar

TC: Tomografia computadorizada

US: Ultrassonografia

VEGF: Vascular endotelial growth factor

1. Introdução

O hemangiossarcoma (HSA), também chamado de hemangiotelioma maligno ou angiosarcoma, é a neoplasia mesenquimal maligna de origem endotelial dos vasos sanguíneos (Smith, 2003; Kim, 2015; Moore, 2017; Mullin C, 2019; de Nardi, 2023). A formação benigna de mesma origem é o hemangioma. O HSA é caracterizado em dois tipos, sendo esses HSA visceral e HSA não visceral. Esta revisão terá com enfoque a forma visceral, principalmente na apresentação esplênica e cardíaca.

O HSA não visceral se apresenta na forma cutânea, subcutânea e muscular. Já a doença visceral pode afetar baço, fígado, coração, pulmão, rins, cavidade oral, ossos, útero, vesícula urinária, língua e peritônio (de Nardi, 2023). Com alta prevalência em cães, o sítio mais comum para ocorrência de HSA é o baço (Smith, 2003; Kim, 2015; Batschinski, 2018; Moore, 2017; Mullin C, 2019-2020; Griffin, 2021; de Nardi, 2023), sendo proposto pela literatura uma chamada “lei dos terços”, onde dois terços das neoplasias diagnosticadas em baço são malignas e, dessa porcentagem, dois terços são HSA (Mullin C, 2019-2020; Griffin, 2021; de Nardi, 2023). Com relação às neoplasias cardíacas, apesar de serem pouco diagnosticadas em cães, o HSA representa o principal tumor, sendo que cerca de 84% dos casos são tumores primários, mas podem ser metástase (Smith, 2003; Treggiari, 2015; Mullin C, 2019 Griffin, 2021).

É possível constatar a predileção racial para ocorrência de HSA, sendo que raças de grande porte como o Pastor Alemão, o Golden Retriever, Labrador Retriever e Boxer têm maior predisposição (Smith, 2003; Kim, 2015; Treggiari, 2015; Batschinski, 2018; Mullin C, 2019; Griffin, 2021; de Nardi, 2023), porém os animais sem raça definida (SRD) também são acometidos com certa frequência. Com relação à idade, sexo e status reprodutivo, os animais de meia idade à avançada (6 – 17 anos) e machos não castrados entram no grupo de maior risco nos tumores esplênicos; já

com relação à apresentação cardíaca, fêmeas castradas têm quatro vezes mais chances de desenvolver a doença que as inteiras (Mullin C, 2019; de Nardi, 2023).

2. Manifestação Clínica

2.1. Hemangiossarcoma esplênico

A manifestação clínica do HSA pode ser bastante diversificada e inespecífica. É necessário levar em conta a presença e tamanho do tumor, progressão da doença, presença de metástase e ocorrência de ruptura tumoral (Griffin, 2021; de Nardi, 2023). O HSA também pode ser um achado durante exames de rotina. Não é incomum pacientes com hemogramas evidenciando anemia regenerativa e trombocitopenia que, ao serem investigadas com mais precisão, estão ligadas à presença de HSA (de Nardi, 2023).

A ruptura das massas tumorais não é incomum, se tornando a principal causa de hemoperitônio atraumático em cães (Smith, 2003; Batschinski, 2018; Griffin, 2021). Nestes casos, os pacientes costumam apresentar sinais como anorexia, letargia, fraqueza, síncope, tempo de preenchimento capilar (TPC) aumentado, desidratação e hipotensão (Mullin C, 2019). Durante o exame físico também pode se constatar abdominalgia, distensão e efusão abdominal (Griffin, 2021), podendo evoluir para dificuldade respiratória, choque hipovolêmico, devido a quantidade grande de sangue oriunda da ruptura ou mesmo morte súbita (Smith, 2003; Griffin, 2021; de Nardi, 2023).

Nos exames laboratoriais, além da anemia regenerativa e trombocitopenia, pode-se encontrar sinais de coagulação intravascular disseminada (CID), níveis de D-dímero, protombina aumentados e fibrinogênio diminuído, diminuindo a atividade antitrombina (Smith, 2003; Mullin C, 2019; de Nardi, 2023). Alterações em leucograma e nos parâmetros bioquímicos não são comuns (de Nardi, 2023). O HSA é um

tumor altamente metastático, tendo como principal via metastática a hematogêna e a disseminação de células tumorais na cavidade abdominal através da ruptura tumoral. Os principais alvos metastáticos do HSA são fígado, peritônio, epiplon, átrio direito, pulmão e cérebro. Apesar de ser incomum, pode-se encontrar metástase em ossos e musculatura esquelética (Carloni, A. 2019; Mullin C, 2019; de Nardi, 2023).

2.2. Hemangiossarcoma Cardíaco

A localização mais comum do HSA cardíaco é o átrio direito, geralmente com presença de um único tumor. Outras apresentações com múltiplos nódulos em regiões adjacentes podem acontecer (Treggiari, 2015). Como a apresentação esplênica, o HSA cardíaco é agressivo, tanto localmente quanto em seu poder metastático para órgãos mais distantes. Os órgãos mais comuns de apresentarem metástase são os pulmões, o fígado e o baço.

Manifestações simultâneas do tumor cardíaco e esplênica são relatadas com frequência na literatura (Boston, 2011; Treggiari, 2015; Mullin, C. 2020; Griffin, 2021). Os sinais clínicos do HSA cardíaco variam de acordo com a localização e o tamanho da massa. Acúmulo de fluido na câmara pericárdica ocorre pela característica hemorrágica do tumor. (Treggiari, 2015). Os sinais clínicos mais comuns são relacionados a insuficiência cardíaca, sendo eles letargia, apatia, anorexia, fraqueza, intolerância ao exercício, dispneia, tosse e síncope (Smith, 2003; Treggiari, 2015; Griffin, 2021). Durante o exame físico nota-se ausculta cardíaca e pulmonar abafadas, arritmias, pulso fraco, distensão da jugular, mucosas pálidas, taquipneia, taquicardia (Treggiari, 2015; Griffin, 2021; de Nardi, 2023). A invasão local e o acometimento de estruturas adjacentes são comuns, podendo levar a ruptura da parede atrial, causando efusão pericárdica e tamponamento cardíaco (Fernandes, 2016). Estes pacientes podem evoluir para o óbito rapidamente (de Nardi, 2023).

3. Diagnóstico

O diagnóstico do HSA esplênico e cardíaco são feitos por exames de imagem que auxiliam a investigação clínica e estadiamento da doença, sendo o diagnóstico definitivo obtido por histopatologia do tumor (Smith, 2003; Batschinski, 2018; Mullin C, 2019; Griffin, 2021).

A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) tem pouca eficiência para diagnosticar o HSA, a contaminação por sangue é um obstáculo comum neste exame, tendo o risco associado de hemorragia e disseminação de células tumorais na cavidade abdominal (Smith, 2003; Mullin C, 2019-2020; Griffin, 2021; de Nardi, 2023).

Macroscopicamente, o HSA tem característica avermelhada/arroxeadada, tendo a consistência gelatinosa e friável, geralmente repleta de sangue. Em casos de ruptura tumoral estruturas, como o epiplon, podem estar aderidas. Se faz necessário cautela na retirada do tumor para histopatologia, expressivas áreas tumorais podem conter hematomas, falha na coleta de material adequado pode gerar falso negativo, é recomendado o envio do órgão inteiro para que o patologista possa escolher as áreas mais representativas (Smith, 2003; de Nardi, 2023).

A ultrassonografia (US) é o exame de mais fácil acesso e traz informações importantes, podendo identificar nódulos e presença de líquido livre na cavidade abdominal (Smith, 2003; Mullin C, 2019; Griffin, 2021; de Nardi, 2023). Ao constatar a presença de líquido livre é interessante a realização da abdominocentese guiada para confirmar a hemorragia (Smith, 2003; de Nardi, 2023). A caracterização dos tumores esplênicos por US é composta pela avaliação do tamanho, ecogenicidade, número e presença de líquido livre. Tumores entre 1 e 2 cm têm maior relevância clínica do que menores que 1cm. Apesar de ser a técnica utilizada a US não possui a capacidade de determinar se a massa visualizada é maligna ou não (Watson, 2011; de Nardi, 2023). A ultrassonografia com contraste de microbolhas e a elastografia são exames que representam maior

acurácia na distinção entre neoplasias malignas ou benignas (Maronezi, 2022; de Nardi, 2023).

A radiografia torácica em três projeções é importante na busca por metástase, como também avaliar a silhueta cardíaca e aumento de linfonodo na cavidade torácica. A lesão metastática pulmonar mais comum é a de padrão miliar, lesões bem delimitadas são mais raras (de Nardi, 2023). Cerca de 47% dos casos de HSA cardíaco tem alterações de silhueta na radiografia torácica (Smith, 2003; Mullin C, 2019; Griffin, 2021; de Nardi, 2023). O eletrocardiograma (ECG) e o ecocardiograma são exames que trazem informações sobre a morfologia e função do coração, podendo identificar arritmias, a presença de massas cardíacas e efusões pericárdicas, já que o HSA é um dos tumores cardíacos mais comuns, estes exames também são aproveitados para a avaliação da condição anestésica dos pacientes. O ecocardiograma tem alta especificidade na detecção de massas e efusões pericárdicas (Smith, 2003; Treggiari, 2015; Mullin C, 2019; Griffin, 2021; de Nardi, 2023). A realização da pericardiocentese se torna importante na presença de efusões pericárdicas, tanto para identificar a natureza da efusão como manobra de alívio do tamponamento cardíaco (Smith, 2003; de Nardi, 2023).

A realização de hemograma e bioquímicos com marcadores renais e hepáticos são interessantes para acompanhamento do caso clínico, mas não contribuem para o diagnóstico (de Nardi, 2023). O perfil de coagulação deve ser realizado pois, como foi supracitado, a presença de CID é frequente em HSA esplênicos (Batschinski, 2018).

Exames mais avançados de imagem como tomografia computadorizada (TC), “Positron Emission Tomography – Computed Tomography” (PET-CT) e ressonância magnética (RN) podem auxiliar no estadiamento da doença e, conseqüentemente, o estabelecimento de uma terapia mais adequada (Treggiari, 2015; Mullin C, 2019-2020; de Nardi, 2023). A TC é mais sensível na detecção de metástases pulmonares, sendo possível a detecção de neoformações de tamanhos menores. Apesar dos

exames de imagem avançados auxiliarem no diagnóstico do HSA estes ainda não são amplamente difundidos na rotina veterinária, isto se dá pelo alto custo para a realização das técnicas e a necessidade de anestesia geral.

Novas metodologias têm surgido para tentar prever a malignidade do HSA de uma forma menos invasiva e precoce, como por exemplo a dosagem de VEGF (vascular endotelial growth factor) (Mullin C, 2019), perfil de micro RNA e “serum tumor DNA”. Frenz et al. (2014) demonstrou aumento de VEGF em animais com lesões esplênicas, porém não conseguiu diferença estatística entre lesões malignas ou benignas, mas Griffin, 2021 demonstrou um aumento de VEGF em animais com HSA, já Favaro et al. (2022) demonstrou que animais com HSA esplênico tem níveis de “serum tumor DNA” maiores. Em investigações mais direcionadas a suspeita de HSA cardíaca podem ser dosadas as concentrações de Troponina I e Troponina T, pacientes com neoplasias cardíacas tendem a ter aumento desses marcadores (Treggiari, 2015; Mullin C, 2019).

4. Estadiamento

Existem duas opções de estadiamento clínico do HSA, uma versão simplificada proposta por Wendelburg et al (2015) e Bray et al. (2017) (Tabela 1), e outra proposta por Mullin and Clifford (2020). (Tabela 2)

Tabela 1: Classificação simplificada adaptada de Wendelburg et al (2015) e Bray et al. (2017)

Tumor Primário (T1)	
T0	Sem evidência de tumor
T1	Tumor restrito a um órgão, sem evidência de ruptura
T2	Tumor com evidência de ruptura
Linfonodos Regionais (N)	

N0	Sem envolvimento de linfonodo regional
N1	Metástase em linfonodo regional confirmada
Metástases Distantes (M)	
M0	Sem evidência de metástase distante
M1	Presença de metástase distante
Estadiamento	
I	T0 ou T1; N0; M0
II	T1; N1; M0 OU T2; N0; M0
III	T1, T2 ou T3; N0, N1 ou N2; M1

Tabela 2: Classificação do HSA proposta por Mullin and Clifford (2020).

Tumor Primário (T1)

T0	Sem evidência de tumor
T1	Tumor restrito a um órgão e com menos de 5cm de diâmetro
T2	Ruptura tumoral, tumores com diâmetro igual ou superior a 5cm
T3	Tumor com invasão em estruturas adjacentes
Linfonodos Regionais (N)	
N0	Sem envolvimento de linfonodo regional
N1	Envolvimento de linfonodo regional
N2	Envolvimento de linfonodo distante
Metástases Distantes (M)	
M0	Sem evidência de metástase distante
M1	Presença de metástase distante
Estadiamento	
I	T0 ou T1; N0; M0
II	T2; N0, N1 ou N2; M0
III	T1, T2 ou T3; N0, N1 ou N2;M1

5. Tratamento

O padrão ouro de tratamento para o HSA é a cirurgia. A ressecção do tumor primário, junto com outras lesões sugestivas de metástase pode ser realizada (Smith, 2003; Treggiari, 2015; Mullin C, 2019; Griffin, 2021; de Nardi, 2023). Por se tratar de tumor altamente metastático, a realização de terapias adjuvantes a cirurgia confere sobrevida maior ao paciente (Treggiari, 2015; Moore, 2017; Batschinski, 2018; Mullin C, 2019; de Nardi, 2023). Batschinski, et al. (2018) observou diferença significativa comparando o tratamento cirúrgico como monoterapia com a associação da cirurgia e quimioterapia adjuvante, sendo que a sobrevida média apenas com a cirurgia foi de 66 dias, enquanto com a quimioterapia após a cirurgia a sobrevida média subiu para 274 dias.

Em tumores cardíacos, se houver a presença de efusão pericárdica, é necessário a realização da pericardiocentese para estabilização do paciente, em casos de efusão recorrente a pericardiectomia pode ser realizada (Treggiari, 2015; Griffin, 2021). A ressecção cirúrgica da massa continua sendo o tratamento mais eficaz para o HSA. Porém, devido à complexidade e riscos envolvidos no procedimento, nem sempre é possível realizá-lo. Em HSA cardíaco é sempre recomendado a realização de quimioterapia, sendo coadjuvante com a cirurgia ou com terapia única devido os riscos supracitados da cirurgia (de Nardi, 2023).

Apesar da vasta gama de protocolos quimioterápicos descritos na literatura, usando um ou mais quimioterápicos, a sobrevida média é muito parecida, sendo em torno de 130 a 170 dias (Treggiari, 2015; Moore, 2017; Batschinski, 2018; Mullin C, 2019; Griffin, 2021; de Nardi, 2023). O fármaco vastamente usado na literatura é a Doxorrubicina. Sua utilização é restrita em caso de presença de alterações cardíacas nos pacientes, por ser cardiotoxica (Smith, 2003; Treggiari, 2015; Batschinski, 2018; Mullin C, 2019-2020; Griffin, 2021). Outros quimioterápicos como a carboplatina, epirrubicina e ifosfamida podem ser utilizados como monoterapia (Treggiari, 2015; Mullin C, 2019; Griffin, 2021). Quando a quimioterapia com

associação de fármacos é utilizada, destaca-se o protocolo VAC (vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida) e o protocolo AC (doxorubicina e ciclofosfamida) (Treggiari, 2015; Mullin C, 2019; de Nardi, 2023). Borgatti, et al (2017;2020) avaliou a o efeito da utilização de fármacos angiотóxicos contra sarcomas e a neovascularização tumoral. Neste estudo, essa terapia alvo foi utilizada em pacientes TI e TII após a realização da esplenectomia e antes da quimioterapia convencional com doxorubicina. O aumento da sobrevida dos pacientes foi significativo, com 40-70% de pacientes que sobreviveram 6 meses em relação ao grupo que recebeu apenas a doxorubicina. Em seis animais, a sobrevida passou de 450 dias.

6. Prognóstico

Por se tratar de uma neoplasia altamente metastática e o diagnóstico geralmente é tardio o prognóstico para HSA esplênico é desfavorável (Smith, 2003; Griffin, 2021). Pacientes com estágio da doença TI e TII tem uma sobrevida maior (Mullin C, 2019). A possibilidade da realização da quimioterapia juntamente com a esplenectomia também é um fator que contribui para a longevidade dos pacientes. Presença de alterações como anemia, trombocitopenia e a necessidade de transfusão sanguínea são condições desfavoráveis para o prognóstico, estes achados geralmente estão relacionados a um estágio mais avançado da doença (de Nardi, 2023).

7. Conclusão

O HSA canino é uma doença grave, com prognóstico de reservado a ruim dependendo do estágio da doença. Existe uma ampla gama de literatura pesquisando esta patologia, mas nas últimas duas décadas tivemos pouco avanço em novos tratamentos que ofereçam uma maior sobrevida aos cães com HSA esplênico e/ou cardíaco. Novas pesquisas

devem ser realizadas para que a etiopatogenia da doença seja mais esclarecida e possamos trazer novas modalidades terapêuticas.

8. Bibliografia

De Nardi, A.B.; de Oliveira Massoco Salles Gomes, C.; Fonseca-Alves, C.E.; de Paiva, F.N.; Linhares, L.C.M.; Carra, G.J.U.; dos Santos Horta, R.; Ruiz Sueiro, F.A.; Jark, P.C.; Nishiya, A.T.; et al. Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Canine Hemangiosarcoma: A Review Based on a Consensus Organized by the Brazilian Association of Veterinary Oncology, ABROVET. *Cancers* 2023, 15, 2025. <https://doi.org/10.3390/cancers15072025>

Carlioni, A.; Terragni, R.; Morselli-Labate, A.M.; Paninarova, M.; Graham, J.; Valenti, P.; Alberti, M.; Albarello, G.; Millanta, F.; Vignoli, M. Prevalence, distribution, and clinical characteristics of hemangiosarcoma-associated skeletal muscle metastases in 61 dogs: A whole body computed tomographic study. *J. Vet. Intern. Med.* 2019, 33, 812–819

Watson, A.T.; Penninck, D.; Knoll, J.S.; Keating, J.H.; Sutherland-Smith, J. Safety and correlation of test results of combined ultrasound-guided fine-needle aspiration and needle core biopsy of the canine spleen. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2011, 52, 317–322

Maronezi, M.C.; Carneiro, R.K.; da Cruz, I.C.K.; de Oliveira, A.P.L.; De Nardi, A.B.; Pavan, L.; Del'Aguila-Silva, P.; Uscategui, R.A.R.; Feliciano, M.A.R. Accuracy of B-mode ultrasound and ARFI elastography in predicting malignancy of canine splenic lesions. *Sci. Rep.* 2022, 12, 4252

Frenz, M.; Kaup, F.J.; Neumann, S. Serum vascular endothelial Growth factor in dogs with haemangiosarcoma and haematoma. *Res. Vet. Sci.* 2014, 97, 257–262.

Favaro, P.F.; Stewart, S.D.; McDonald, B.R.; Cawley, J.; Contente-Cuomo, T.; Wong, S.; Hendricks, W.P.D.; Trent, J.M.; Khanna, C.; Murtaza, M. Feasibility of circulating tumor DNA analysis in dogs with naturally occurring malignant and benign splenic lesions. *Sci. Rep.* 2022, 12, 6337.

Mullin, C.; Clifford, C.A. Miscellaneous tumours: Hemangiosarcoma. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 5th ed.; Withrow, S.J., Vail, D.M., Page, R.L., Eds.; Elsevier Saunders: St. Louis, MO, USA, 2020; pp. 773–778, ISBN 978-0-323-59496-7

Wendelburg, K.M.; Price, L.L.; Burgess, K.E.; Lyons, J.A.; Lew, F.H.; Berg, J. Survival time of dogs with splenic hemangiosarcoma treated by

splenectomy with or without adjuvant chemotherapy: 208 cases (2001–2012). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2015, 247, 393–403.

Bray, J.P.; Orbell, G.; Cave, N.; Munday, J.S. Does thalidomide prolong survival in dogs with splenic haemangiosarcoma? *J. Small Anim. Pract.* 2018, 59, 85–91.

Batschinski, K.; Nobre, A.; Vargaz-Mendez, E.; Tedardi, M.V.; Cirillo, J.; Cstari, G.; Ubukata, R.; Dagli, M.L.Z. Canine visceral hemangiosarcoma treated with surgery alone or surgery and doxorubicin: 37 cases (2005–2014). *Can. Vet. J.* 2018, 59, 967–972.

Borgatti, A.; Koopmeiners, J.S.; Sarver, A.L.; Winter, A.L.; Stuebner, K.; Todhunter, D.; Rizzardi, A.E.; Henriksen, J.C.; Schmechel, S.; Forster, C.L.; et al. Safe and Effective Sarcoma Therapy through Bispecific Targeting of EGFR and uPAR. *Mol. Cancer Ther.* 2017, 16, 956–965.

Borgatti, A.; Fieberg, A.; Winter, A.L.; Stuebner, K.; Taras, E.; Todhunter, D.; Masyr, A.; Rendhal, A.; Vallera, D.A.; Koopmeiners, J.S.; et al. Impact of Repeated Cycles of EGF Bispecific Angiotoxin (eBAT) Administered at a Reduced Interval from Doxorubicin Chemotherapy in Dogs with Splenic Hemangiosarcoma. *Vet. Comp. Oncol.* 2020, 18, 664–674.

Boston, S.E.; Higginson, G.; Monteith, G. Concurrent Splenic and Right Atrial Mass at Presentation in Dogs with HAS: A Retrospective Study. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2011, 47, 336–341.

Kim, J.H.; Graef, A.J.; Dickerson, E.B.; Modiano, J.F. Pathobiology of hemangiosarcoma in dogs: Research advances and future perspectives. *Vet. Sci.* 2015, 2, 388–405

Moore AS, Rassnick KM, Frimberger AE. 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). *J Am Vet Med Assoc* 2017;251:559–565.

Griffin MA, Culp WTN, Rebhun RB. Canine and feline haemangiosarcoma. *Vet Rec.* 2021 Nov;189(9):e585. doi: 10.1002/vetr.585. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34213807.

Treggiari E, Pedro B, Dukes-McEwan J, Gelzer AR, Blackwood L. A descriptive review of cardiac tumours in dogs and cats. *Vet Comp Oncol.* 2017 Jun;15(2):273-288. doi: 10.1111/vco.12167. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26420436.

Mullin C, Clifford CA. Histiocytic Sarcoma and Hemangiosarcoma Update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019 Sep;49(5):855-879. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.04.009. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31186126.

Smith AN. Hemangiosarcoma in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2003 May;33(3):533-52, vi. doi: 10.1016/s0195-5616(03)00002-0. PMID: 12852235.

Fernandes, S.C.; De Nardi, A.B. Hemangiossarcomas. In *Oncologia de Cães e Gatos*, 2nd ed.; Daleck, C.R., De Nardi, A.B., Eds.; Roca: Rio de Janeiro, RJ, Brazil, 2016; pp. 776–796, ISBN 9788527729918.