

Гемангиосаркома домашних животных: литературный обзор

М.Н. Якунина, доктор ветеринарных наук, ветеринарный врач-онколог, руководитель отделения общей онкологии и химиотерапии;

Е.С. Сергеева, ветеринарный врач-онколог.

Ветеринарная клиника «Биоконтроль» (115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 10).

Гемангиосаркома — высокоагрессивное злокачественное новообразование, развивающееся из эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Опухоль обладает агрессивным характером роста и ранним метастазированием, приводящим к быстрой гибели пациентов. Разнообразие клинических проявлений и регионов поражения делает эту опухоль наиболее интересной для клиницистов, при этом прогноз напрямую зависит от локализации поражения и стадии заболевания. В этом обзоре описаны как наиболее распространенные, так и редкие клинические формы гемангиосаркомы и основные способы лечения.

Ключевые слова: гемангиосаркома, собака, химиотерапия.

Hemangiosarcoma of pets: a literary review

M.N. Yakunina, PhD in Veterinary Sciences, veterinary oncologist, Head of the Department of General Oncology and Chemotherapy;

E.S. Sergeeva, veterinary oncologist.

Veterinary clinic «Biocontrol» (24, p. 10, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522).

Hemangiosarcoma is a highly aggressive malignant neoplasm that develops from endothelial cells of blood vessels. The tumor has an aggressive growth pattern and early metastasis, leading to rapid death of patients. The variety of clinical manifestations and regions of the lesion makes this tumor the most interesting for clinicians, while the prognosis directly depends on the location of the lesion and the stage of the disease. This review describes both the most common and rare clinical forms of hemangiosarcoma and the main methods of treatment.

Keywords: hemangiosarcoma, dog, chemotherapy.

Сокращения: ГС (HSA) — гемангиосаркома (hemangiosarcoma), ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ДИ — доверительный интервал, ИГХ — иммуногистохимия, КТ — компьютерная томография, МБП — медиана безметастатической продолжительности жизни (выживаемости), МПЖ — медиана продолжительности жизни, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОПЖ — общая продолжительность жизни, СКМ — синдром Казабаха–Мерритт, СПЖ — средняя продолжительность жизни, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХТ — химиотерапия, ЭХОКГ — эхокардиография, bFGF — base fibroblast growth factors (базовый фактор роста фибробластов), PDGF — platelet-derived growth factor (фактор роста тромбоцитов), VAC — vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide (винкристин, актиномицин D/дактиномицин, циклофосфамид), VEGF — vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

Введение

Гемангиосаркома (ГС, HSA), также называемая в некоторых источниках гемангиоэндотелиомой или ангиосаркомой, является высокоагрессивным злокачественным новообразованием, развивающимся из эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Однако по некоторым данным, HSA может возникать из клеток — предшественников костного мозга, которые подвергаются нарушенному созреванию и впоследствии перемещаются в участки периферических сосудов, образуя опухоли.

Этиология, патогенез, инициентность. В этиологии развития заболевания описывают инактивацию гена PTEN — супрессора опухолевого роста, что было продемонстрировано более чем в 50% образцов ГС собак. Отмечено повышение уровня pRB, циклина D1, Bcl2 и сурвивина (белки, регулирующие рост и апоптоз) в ГС по сравнению с гемангиомами или нормальными тканями. Мутации в генах-супрессорах опухолей, таких как p53 и Ras, зарегистрированные

в патогенезе ГС у людей, нечасты в развитии ГС у собак.

Важный момент в развитии ГС — нарушение регуляции ангиогенных путей. Несколько исследований продемонстрировали выраженную экспрессию ангиогенных маркеров, таких как VEGF, bFGF, PDGF и ангиопоэтин-2 в тканях HSA. Выраженная положительная экспрессия маркеров отмечена в 80...100% образцов кожной формы, что коррелировало с прогнозом данного заболевания у собак [1]. В исследовании Meike Frenz уровень VEGF в сыворотке крови был значительно выше у собак с ГС по сравнению со здоровыми собаками, но существенно не отличался от уровня у собак с гематомами. Собаки с ГС значительно чаще имели определяемые концентрации VEGF в плазме по сравнению со здоровыми собаками, при этом средняя концентрация VEGF в плазме крови у собак с ГС составляла 17,2 мг/мл, но не коррелировала со стадией заболевания или тяжестью опухоли. В заключение авторы предположили, что VEGF имеет диагностическую ценность в качестве маркера поражения селезенки у собак [2].

Инцидентность ГС у собак составляет около 2% всех опухолевых поражений, при этом в селезенке ГС верифицируют в 45...51% случаев всех злокачественных опухолей данной локализации. У кошек ГС встречается значительно реже, и считается, что составляет 0,5...2% всех опухолевых заболеваний.

Болеют животные средней возрастной группы, как правило, после 5 лет. По исследованиям Сергеевой Е.С., Якуниной М.Н., Ватникова Ю.А. [3], 48% пациентов имели средний возраст 5...10 лет и 49% — более 10 лет. У собак выявлена породная предрасположенность, преимущественно у немецкой овчарки, золотистого ретривера, боксера, бульдога и йоркширского терьера.

Диагностика. В зависимости от локализации первичного очага ГС подразделяют на два основных типа: висцеральные, которые первоначально поражают селезенку, печень, сердце, легкие, почки, полость рта, кости, мочевой пузырь, матку, язык и брюшинное пространство, и невисцеральные — с поражением кожи и мышечной ткани [4].

С учетом многообразия локализаций клиническая картина и методы диагностики заболевания могут варьироваться в зависимости от очага поражения и стадии болезни. Однако с учетом крайне агрессивного биологического поведения опухоли стандартная диагностика включает в себя такие методы, как рентгенография, УЗИ и, при необходимости, КТ и МРТ для определения стадии болезни и выявления метастазов.

Окончательный диагноз основан на морфологической диагностике, преимущественно на гистологическом исследовании, в том числе результатах ИГХ, которая в большей степени необходима для диагностики висцеральной ГС. В исследовании S.Sabattini проанализировано 40 образцов кожной и висцеральной HSA, 29 образцов кожной и висце-

ральной гемангиомы и 10 контрольных образцов грануляционной ткани. Проведено ИГХ-исследование с использованием виментина, гладкомышечного актина, фактора Виллебранда (vWF), CD117, рецептора фактора роста эндотелия сосудов-3 (VEGFR-3), фактора роста эндотелия сосудов-С (VEGFC) и CD44. По результатам исследования выявлено, что в ГС более высокая экспрессия CD117, VEGFR-3 и CD44, чем в гемангиомах [5].

Цитологическое исследование применимо преимущественно для невисцеральных форм ГС; может быть неэффективно и/или небезопасно для висцеральных форм и неэффективно в отношении выпотов на фоне развития опухоли.

Изменения в клиническом анализе крови встречаются чаще всего при висцеральных формах ГС и включают в себя регенераторную анемию, тромбоцитопению и нейтрофилию. Однако описаны нарушения в клиническом анализе крови и при кожных ГС. Так, Szivek et al. выявили, что только у 2 из 82 собак с кожным HSA была анемия, у одной была анемия, связанная с тромбоцитопенией [6]; Shiu K.B. (2011г.) на примере 70 собак с подкожным и внутримышечным ведением ГС выявили анемию и тромбоцитопению у 28% и 25% пациентов, соответственно [7].

У собак с висцеральными формами ГС отмечено нарушение свертываемости крови до 50%, что предположительно связано с СКМ (состояние, характеризующееся наличием сосудистой опухоли, коагулопатии и тромбоцитопении потребления). Нарушения в системе гемостаза приводят к развитию синдрома ДВС.

СКМ ассоциирован с капошиформной гемангиоэндотелиомой и «пучковой» ангиомой. Развитие тромбоцитопении, которая служит основной причиной геморрагического синдрома, связано с задержкой и агрегацией тромбоцитов. Чем больше размеры опухоли, тем выше вероятность развития вторичных коагулопатических нарушений и хронического синдрома ДВС.

Лечение. Основным способом лечения ГС является хирургическое иссечение опухоли, подходы к которому рознятся в зависимости от формы роста и локализации поражения — спленэктомия, перикардэктомия/резекция ушка, широкое хирургическое иссечение по правилам абластики и антиблаستيци и др. В исследовании по висцеральной форме СПЖ собак, получавших только хирургическое вмешательство, составила 66 дней (диапазон от 7 до 1075 дней).

Химиотерапия — второй по частоте применения метод лечения, который эффективен при послеоперационном лечении. Основные применяемые препараты — антрациклины в монорежиме или в комбинации с циклофосфамидом и/или винкристином, однако не описаны преимущества комбинированной ХТ над монорежимом. По литературным данным, СПЖ пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству и адьювантной ХТ доксорубици-

ном, составляет 274 дня (диапазон от 202 до более 1747 дней). Описано применение лучевой терапии в качестве основного или дополнительного адъювантного лечения [8].

Висцеральная гемангиосаркома

Висцеральная форма ГС является наиболее агрессивной формой ГС у собак, с поражением преимущественно селезенки и/или печени. Заболеванию подвержены собаки в возрасте от 6 до 17 лет. Большая предрасположенность наблюдается у крупных собак со средней массой тела >25 кг, однако, по данным авторов, заболеванию могут быть подвержены и мелкие породы, такие как йоркширский терьер [3]. Отмечена породная предрасположенность у золотистого ретривера, лабрадор-ретривера, немецкой овчарки, боксера, кокер-спаниеля и у беспородных собак. В некоторых источниках описано, что большая предрасположенность наблюдалась у самцов; кроме того, считается, что у кастрированных животных более вероятно развитие заболевания, независимо от возраста, в котором животное было кастрировано.

Клинические признаки включают в себя потерю аппетита, аритмию, потерю массы тела, слабость, летаргию, коллапс, бледность слизистых оболочек и/или внезапную смерть. Увеличенный живот часто наблюдается из-за гемабдомена. Более 50% пациентов поступают с явлениями острого коллапса после

Клиническая классификация гемангиосаркомы селезенки

Clinical classification of hemangiosarcoma of the spleen

Первичная опухоль (T)	
T0	Нет признаков опухоли
T1	Опухоль ограничена одним органом, без признаков разрыва
T2	Опухоль с признаками разрыва
Регионарные лимфатические узлы (N)	
N0	Отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов
N1	Подтвержденные метастазы в лимфатические узлы
Отдаленные метастазы (M)	
M0	Нет признаков отдаленного метастазирования
M1	Наличие отдаленных метастазов
Стадирование	
I	T0 или T1N0M0
II	T1N1M0 или T2N0M0
III	T1, T2 или T3; N0, N1 или N2; M1

спонтанного разрыва первичной опухоли или ее метастазов. В исследовании M. Kessler на примере 52 собак с ГС селезенки было показано, что только 19% собак при поступлении имели I стадию болезни без клинических симптомов, 34% имели признаки кровотечения и/или вовлечения в процесс лимфатических узлов и 46% были с признаками отдаленного метастазирования. У 50% пациентов с II...III стадией наблюдали шок или коллапс после острого разрыва опухоли.

Клинический анализ крови выявлял анемию, лейкоцитоз, тромбоцитопению [9]. По другим данным, первичное метастазирование встречается до 8,11% при первичной диагностике, преимущественно в печени, лимфатических узлах, брыжейке и легких. Кроме того, у 25% собак висцеральная ГС селезенки сочетается с развитием ГС в сердце [8]. Аналогичные данные получены авторами: отмечено первичное метастазирование у 18,1% собак с поражением в первую очередь печени, перфорация капсулы опухоли — у 27,2%, с развитием гемабдомена — у 23,3% [3]. На основании прогностических данных предусмотрена классификация ГС селезенки.

Основным методом лечения является спленэктомия, однако, в связи с поздним обращением пациентов эффективность метода остается низкой. Медиана выживаемости пациентов составляет 2...3 месяца, а годовая выживаемость отмечается у 6,25% [10, 11].

Собственные исследования подтверждают описанные результаты: средняя продолжительность безметастатического периода составляет 78,6 дней, а СПЖ — 152,5 дня [3].

Лучшая выживаемость достигается при I стадии болезни, а прогноз остается неблагоприятным при II и III стадиях. По данным Kristin M., МПЖ собак с I стадией после только спленэктомии составляет 5,5 мес; при годовой и 2-летней выживаемости — у 35% и 11,7% пациентов, соответственно. При II стадии МПЖ составляет 2 мес, а при III стадии — 0,9 мес при годовой выживаемости — 12,5% и 0%, соответственно [12].

Химиотерапия является неотъемлемой частью лечения пациентов с висцеральными ГС в послеоперационном периоде. Основными препаратами, описанными для данного вида лечения, считаются антрациклины (доксорубин), которые применяют в монорежиме или в комбинации с винкристином и эндоксаном. Использование схем ХТ на основе доксорубина позволяет увеличить продолжительность жизни животных в среднем до 200 дней [13...18]. При этом добавление к монотерапии комбинантов (винкристин, эндоксан) не увеличивает эффективность лечения [13, 19, 20].

Аналогичные данные получены в ходе собственных исследований, по результатам которых, комбинированное лечение с послеоперационной ХТ доксорубином существенно улучшает отдаленный прогноз и приводит к увеличению продолжительности жизни собак до 428 дней и годовой выживаемости

сти у 83,3% пациентов с I стадией процесса; у собак со II и III стадией — до 122 дней, при выживаемости в течение 6 месяцев у 44,4% и достижение годовой выживаемости у 11% пациентов [21].

Описано применение эпирубицина: общая выживаемость составила 144 дня, при этом у собак с I стадией — 345 дней, со II стадией — 93 дня и с III стадией — 68 дней [22].

Карбоплатин может быть альтернативным препаратом для животных с противопоказаниями к антрациклинам. В одном исследовании показана схожая эффективность карбоплатина и доксорубицина, МПЖ составила 160 и 139 дней, соответственно [23]. Наилучший результат после операционной ХТ продемонстрирован в исследовании R. Finotell, где сравнивали эффективность комбинации доксорубицина с циклофосфаном и комбинации доксорубицина с дакарбазином. У 72,2% в группе доксорубицина выявлено метастазирование в среднем через 89 дней (диапазон 44...188 дней). В группе доксорубицина с дакарбазином у 11,1% пациентов выявлены метастазы в срок 378 дней. МПЖ была больше у собак, получавших схему с дакарбазином, по сравнению с собаками, получавшими доксорубицин (>550 дней против 112 дней, соответственно) [24].

Однако, хирургия и ХТ имеют ограниченный успех в продлении сроков выживаемости и повышении качества жизни собак с ГС. Понимание механизмов развития и метастазирования привело к разработке новых методов лечения, предназначенных для задержки или ингибирования распространения опухоли. Перспективным направлением являются новые варианты лечения, включающие в себя новые системы доставки и ингибиторы ангиогенеза (интерфероны, талидомид) [25]. Использование препаратов, в той или иной степени ингибирующих ангиогенез, начат в ветеринарной практике: описано применение талидомида и тоцераниба у собак.

В 2015 году опубликована статья о применении тоцераниба у собак с I или II стадией ГС после спленэктомии и однократной ХТ доксорубицином. Исследование не показало принципиального различия в продолжительности жизни животных, получавших тоцераниб. СПЖ всех пациентов составила 169 дней, а СПЖ животных, которые продолжали получать тоцераниб, — 172 дня. Выживаемость в течение 1 года составила 21,2% для всех собак, и 24,4% для собак, получавших тоцераниб [26]. Первое упоминание об использовании талидомида в качестве адъювантного средства лечения ГС у собак опубликовано в 2018 году. По данным авторов, СПЖ составила 172 дня (от 93 до 250 дней); 33% пациентов выжили более чем через 1 год (от 458 до 660 дней) после операции, при этом, пациенты со II стадией имели МПЖ 303 дня, а с III стадией — 40 дней [27].

В другом исследовании изучали уровень VEGF в метастазах ГС, которые развились после лечения талидомидом, в сравнение с VEGF в первичных опухолях у тех же собак до лечения и у собак, не

получавших лечение. Установлено, что уровень VEGF при метастатических поражениях после лечения имел средний балл 1,4, что было значительно ниже, чем средний балл при первичном ГС селезенки (3,8) и при метастазах у нелеченых собак (3,5). Данные исследования подтвердили гипотезу о том, что талидомид ингибирует рост сосудов в ГС [28].

Прогноз висцеральной ГС у собак остается неблагоприятным вследствие высокого метастатического потенциала. В целом он зависит от стадии болезни при первичном поступлении, пациенты со стадиями TI и TII имеют более длительное среднее время выживания, чем пациенты со стадией TIII. Возможность и своевременное назначение ХТ или адъювантного протокола увеличивает время выживания пациентов, которые подвергаются спленэктомии. Описано, что у собак получивших ХТ до 21-го дня после операции МПЖ значительно выше (МБП — 163 дня и ОПЖ — 238 дней), чем у собак при начале адъювантной терапии позже 21-го дня после операции (МБП — 118 дней и ОПЖ — 146 дней) [29].

Гемангиосаркома кожи

По данным североамериканских исследований, ГС кожи составляет примерно 14% всех ГС у собак, и менее 5% всех опухолей данной локализации [30, 31]. При этом бразильские исследования показывают значительно большее распространение данной патологии: ГС кожи составляет от 27 до 80% всех ГС и 13,9% всех новообразований кожи.

Одним из этиологических факторов развития патологии является ультрафиолетовое излучение, и авторы статьи частоту возникновения опухоли напрямую связывают с более выраженной солнечной радиацией в странах с тропическим климатом. Предполагается, что острое воздействие ультрафиолетового излучения вызывает воспаление кожи и окислительный стресс, а длительное воздействие ультрафиолетового излучения может привести к канцерогенезу [32...34].

Заболеванию подвержены собаки среднего и пожилого возраста (от 8 до 15 лет). Половая предрасположенность не выявлена. Отмечена породная предрасположенность у итальянской борзой, уиппета, далматинца, питбуля, боксера и бассет-хаунда.

Клиническая картина описывается поверхностно локализованными темно-красными или фиолетовыми бляшками или кожными и/или подкожными опухолевыми узлами, в некоторых случаях с изъязвлением кожи и кровотечением, образованием кровенаполненных полостей. Данные полости могут «вскрывать» подкожно, образуя гематомы и кровоизлияния с последующим имплантационным метастазированием в подкожную жировую клетчатку и развитием диссеминированных опухолевых узлов. Данная форма ГС характеризуется выра-

женным лимфогенным и ранним гематогенным метастазированием.

Описано, что первичные множественные поражения кожи встречаются в 28...35% случаев кожной ГС [35].

Первичные кожные НСА чаще возникают в преимущественно непигментированной коже с локализацией в области брюшной стенки и препуциальной области. В исследовании А.М. Hargis оценено развитие гемангиом и ГС в коже и подкожной клетчатке у 212 собак. Было выявлено, что кожные гемангиомы встречались в 73% случаев, кожные ГС — в 27%. ГС локализовались преимущественно в дерме — 73% и реже в подкожной ткани — 7% [36]. Описан случай развития глубокой кожной ГС в перианальной области у собак [37].

Клиническая классификация кожной ГС адаптирована по материалам Mullin, Clifford (2020); Wardetal (1994) рассматривает первичный опухолевый очаг в зависимости от уровня инвазии.

Клиническая классификация кожной гемангиосаркомы Clinical classification of cutaneous hemangiosarcoma

Первичная опухоль (T)	
T0	Нет признаков опухоли
T1	Первичная опухоль, ограниченная дермой
T2	Первичная опухоль с инвазией в подкожную жировую клетчатку с или без поражения кожи
T3	Первичная опухоль с инвазией в мышцы
Регионарные лимфатические узлы (N)	
N0	Отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов
N1	Подтвержденные метастазы в регионарные лимфатические узлы
N2	Подтвержденные метастазы в отдаленные лимфатические узлы
Отдаленные метастазы (M)	
M0	Нет признаков отдаленного метастазирования
M1	Наличие отдаленных метастазов
Стадирование	
I	T1N0M0
II	T2N0M0 или T2N1M0
III	T1, T2 или T3; N0, N1 или N2; M1

Основным методом лечения кожной ГС является хирургическое иссечение, при этом разница для кожной и подкожной опухоли зависит от границ резекции. Так, для собак с кожным НСА (стадия I)

рекомендуется хирургическая резекция с отступом от границ опухоли на 1...2 см и глубокими краями резекции на 1 фасцию, а инфильтративные опухоли с инвазией в подкожную и мышечную ткани требуют более обширного объема операции, и рекомендуются границы хирургической резекции не менее 3 см, аналогичные тем, которые приняты при саркомах мягких тканей +/- лимфаденэктомия при увеличенных лимфатических узлах. Эффективность хирургического лечения напрямую коррелирует со стадией опухолевого процесса. Опухоли I стадии связаны со средним сроком выживаемости более 2 лет только при хирургическом вмешательстве, в то время как опухоли II и III стадии были связаны со средним сроком выживаемости примерно от 6 до 10 месяцев. Н. Ward оценивал эффективность оперативного лечения у 25 собак с кожными ГС. У собак с кожной ГС на I стадии частота полной хирургической резекции составляет 78%, частота метастазирования — 30%, медиана выживаемости — 780 дней. У II и III стадии гиподермальной опухоли радикальная резекция была возможна только в 23%, а метастазирование зарегистрировано у 60% пациентов. МПЖ пациентов с II стадией составила 307 дней, с III стадией — 173 дня [38].

Лучевая терапия рассматривается в качестве паллиативного метода при нерезектабельных опухолях и в послеоперационном периоде при сомнительных результатах операции (грязные края резекции). Hillers оценил эффект паллиативной лучевой терапии (6...24 Гр) у 20 собак с неоперабельной подкожной и внутримышечной ГС с хирургическим вмешательством и ХТ или без них и выявил общую частоту ответа у 70% собак, однако эффективность местного лечения не повлияла на продолжительность жизни пациентов [39]. По данным другого автора, послеоперационная терапия не показала клинической значимости: у трех из пяти пролеченных собак произошел местный рецидив [40]. При этом по данным ШИу (2011), не выявлено местного рецидива после адьювантного лучевого лечения [41].

Описана эффективность фотодинамической терапии с наноземульсией хлорида алюминия и фталоцианина в качестве фотосенсибилизатора у 8 собак. У 7 из 8 пациентов наблюдалась полная ремиссия. Гистологически выявляли некроз и кровоизлияние, без признаков опухолевого роста [42].

Химиотерапия на основе доксорубицина показала значимый эффект при кожных формах ГС.

Применение протокола VAC при кожных ГС после оперативного лечения показал СПЖ до 436 дней [32], а протокол AC при той же стадии после полной и частичной резекции — до 240 дней [23]. В более поздних исследованиях комбинация доксорубицина и циклофосфида у 21 собаки (17 кожных и 4 инвазивных в мышцу) показали СПЖ 1189 дня и 272 дня после резекции кожных и инвазивных ГС, соответственно [25]. В исследовании на 36 собаках после резекции опухоли при кожных (18 собак) и инвазивных (18 собак) опухолях пациенты имели

продолжительность жизни до 212 дней и 136 дней, соответственно [26].

Прогноз заболевания зависит от стадии процесса. Благоприятный прогноз — при неинвазивных опухолях, локализованных в коже, диаметром менее 4 см, с морфологически чистыми краями резекции, без лимфогенного метастазирования. Неблагоприятный прогноз — при опухолях, инвазирующих подкожную жировую клетчатку и мышечные ткани, более 4 см в диаметре, морфологически грязными краями резекции, наличием лимфогенного и/или гематогенного метастазирования.

Гемангиосаркома сердца

Это редкая опухоль у собак. По различным литературным данным, инцидентность колеблется между 0,17...0,19% от всех ГС. У собак ГС является наиболее распространенной опухолью сердца и составляет около 40% всех опухолей данной локализации.

Отмечена породная предрасположенность у немецкой овчарки, золотистого ретривера, лабрадора и пуделя.

Основным регионом поражения считается правое предсердие в виде солитарных опухолевых узлов, однако могут образовываться в том числе множественные опухолевые поражения в пределах предсердия, ушек предсердий и прилегающих тканей. Так, описан случай 5-летнего лабрадор-ретривера, поступившего в клинику с признаками одышки, тахикардии и отеками. При патологоанатомическом обследовании в межжелудочковой перегородке была обнаружена опухоль с множественными отсевами по всему миокарду. При гистологическом исследовании выявлена ГС [43]. Другое крупное исследование описывает 51 случай ГС сердца у собак. Первичный клинический диагноз был подтвержден патологоанатомически. Опухоль локализовалась в правом ушке (25/51) и правом предсердии (21/51). Эхокардиографическое выявление опухоли в группе локализации ушка составило 60%, а в группе опухолей предсердия — 95%.

Диагностика основана на проведении ЭХОКГ, при этом цитологическое исследование перикардального выпота не является эффективным. Диагностически значимым может быть определение концентрации сердечного тропонина в сыворотке крови. По данным Ruthanne Chun, концентрация тропонина значительно выше у собак с перикардальным выпотом вследствие ГС по сравнению с идиопатическим выпотом. В проведенном им исследовании на 22 собаках с сердечной ГС и 21 собаке с перикардальным выпотом, не вызванным ГС, показано, что средняя концентрация тропонина в плазме > 0,25 нг/мл может быть использована для выявления ГС сердца, при этом чувствительность метода составила 78%, а специфичность 71% [44, 45].

Сердечная ГС проявляется локальным агрессивным поведением, сопровождается тампонадой, инвазией и распространением на соседние ткани.

Метастатический потенциал высокий даже при ранних стадиях болезни. Метастазирование реализуется гематогенным путем и имплантационным с поражением перикарда и других камер сердца. Около 62% случаев имеют метастазы при первичной диагностике и при патологоанатомическом исследовании до 75% случаев [46, 47].

Основным методом лечения является хирургическое иссечение опухоли, при этом СПЖ составляет 4 мес. Описана торакоскопическая резекция опухолей у 9 собак с клиническими признаками тампонады сердца и правосторонней сердечной недостаточностью. Всем собакам выполнена торакоскопическая резекция опухолей правого предсердия. Одна собака с опухолью, расположенной у основания правого предсердия, умерла во время операции. Послеоперационных осложнений не отмечено [48].

Химиотерапия применяется на основе доксорубицина при СПЖ около 2...3 месяцев. Описано применение доксорубицина в качестве основного метода лечения, СПЖ составила 139 дней (диапазон от 2 до 302 дней), при этом не отмечено выраженной токсичности [49]. В другом исследовании 64 собаки с предполагаемой ГС сердца лечили однократно доксорубицином. Частота объективного ответа составила 41%, медиана выживаемости без прогрессирования составила 66 дней. Среднее время выживаемости 116 дней [50].

Операция и ХТ на основе доксорубицина в дополнение к хирургическому вмешательству улучшает среднее время выживаемости примерно до 6 месяцев при условии отсутствия признаков отдаленного метастазирования во время операции. В исследовании Chick Weisse 23 собаки получали оперативное и комбинированное лечение. У 8 собак, получавших адьювантную ХТ, СПЖ составила 164 дня, а медиана — 175 дней; у 15 собак, которые не получали ХТ, СПЖ составила 46 дней, а медиана — 42 дня [51].

Однако диагностируемые на момент операции метастатические поражения не приводят к длительной продолжительности жизни. Если на момент операции имеются метастазы, СПЖ увеличивается всего до 2 мес с помощью дополнительной ХТ на основе доксорубицина.

Гемангиосаркома сердца — крайне агрессивная опухоль и практически всегда имеет неблагоприятный прогноз, в первую очередь, в связи с поздней диагностикой и декомпенсированным состоянием пациента. В различных исследованиях средняя выживаемость составляет от 16 дней до 4 месяцев, в единичных случаях продолжительность жизни превышает 4 мес.

Редкие формы гемангиосаркомы

Гемангиосаркома кости. Первичные ГС кости являются редким заболеванием и диагностируются не более чем в 5% случаев. Отмечено, что поражение возникает преимущественно в длинных трубчатых

костях, однако могут поражаться ребра и позвонки. Болеют собаки старшего возраста крупных пород [52, 53]. Описано наблюдение 41 пациента с ГС кости, 78% ГС диагностировали в задних конечностях, особенно в большеберцовой кости, преимущественно болели особи мужского пола.

Клинические симптомы неспецифичны: отмечают хромоту на пораженную конечность, болезненность, патологические переломы. В связи с неспецифичностью как клинических, так и рентгенологических признаков дифференциальный диагноз включает в себя в первую очередь остеосаркомы, а также лимфому, плазмоцитому или метастазы других солидных опухолей. Диагностика основана на гистологическом исследовании и ИГХ-диагностике. По исследованиям М.А. Giuffrida на примере 54 первичных опухолей аппендикулярной кости, ранее диагностированных как ГС или телеангиоэктоическая остеосаркома, с использованием ИГХ антигена фактором Виллебранда (FVIII-RAg/vWF), 20% опухолей были переклассифицированы с первоначального диагноза остеосаркома на диагноз ГС [54].

Лечение включает в себя оперативный метод, как правило, это ампутация конечности с послеоперационной ХТ. В статье Michelle A. Giuffrida описаны результаты лечения 41 пациента с ГС посредством преимущественно ампутации и с адьювантной ХТ или без нее. Общая выживаемость при местном лечении и ХТ составила 299 дней (95% ДИ 123...750) [55].

Гемангиосаркома конъюнктивы глаза. Описано возникновение опухоли у возрастных собак, средний возраст 8,6 лет; половой предрасположенности не выявлено. Этиология заболевания неизвестна, однако описано воздействие УФ; считается, что поражение возникает в непигментированных участках глаза [56].

Описано 52 случая собак с гемангиомой и ГС конъюнктивы глаза, средний возраст собак составил 8,69 года. По результатам гистологического исследования, 46,67% диагностированы как гемангиомы и 53,33% как ГС. Опухоли были локализованы в области бульбарной конъюнктивы (61,67%, n=37), края третьего века (31,67%, n=19) и вентрального конъюнктивального свода (6,67%, n=4), 97% опухолей возникали в непигментированной ткани. Послеоперационный рецидив отмечен у 1 из 5 собак после нерадикальной операции, и 10% опухолей (n=6) рецидивировали после широкого иссечения. Рецидив диагностирован в срок от 5 недель до 1 года [57]. Однако в более поздних исследованиях показано, что рекомендуется раннее хирургическое лечение, это приводит к рецидиву опухоли в более 50% случаев [58].

Различные гемангиосаркомы. Описаны случаи ГС в области языка на примере гистологических исследований у 20 собак. Опухоли имели незначительные размеры и располагались на вентральной поверхности языка. На основании гистологии у всех собак определена умеренно или низкодифференцированная ГС. Среднее время безрецидивного периода 524 дня и СПЖ 553 дня [59].

Наиболее редкой локализацией является ГС в области полового члена. Описано 3 случая данной локализации. Клинические симптомы включали в себя странгурию, поллакиурию. При рентгенологическом исследовании у всех собак диагностирован лизис os penis. Во всех случаях проведена ампутация полового члена с уретростомией. У одного пациента без адьювантной ХТ выживание составило 236 дней после операции [60]. Два пациента получали в адьювантном периоде доксорубин с карбоплатином или без него, продолжительность жизни составила 205 дней и 20 месяцев, соответственно [61, 62].

В 2014 году Hun-Young Yoon опубликовал клинический случай первичной краниальной медиастинальной ГС. Описана 2-летняя самка немецкой овчарки с симптомами кахекисии и одышкой. Рентгенографическое исследование и КТ выявили опухоль в краниальном средостении. Результаты послеоперационного гистологического исследования диагностировали ГС. Продолжительность жизни составила 8 месяцев [63].

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Библиография

1. Nóbrega, D.F. Canine Cutaneous Haemangiosarcoma: Biomarkers and Survival / D.F. Nóbrega, V.F. Sehaber, R. Madureira, A.P.F.R.L. Bracarense // *J Comp Pathol.* — 2019 Jan. — No. 166. — pp. 87-96.
2. Clifford, C.A. Plasma vascular endothelial growth factor concentrations in healthy dogs and dogs with hemangiosarcoma / C.A. Clifford, D. Hughes // *J Vet Intern Med.* — 2001 Mar-Apr. — No. 15(2). — pp. 131.
3. Сергеева, Е.С. Спленэктомия при гемангиосаркоме у собак / Е.С. Сергеева, М.Н. Якунина, Ю.А. Ватников // *Ветеринария и кормление.* — 2023. — №1 — С.54-55.
4. De Nardi, A.B. Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Canine Hemangiosarcoma: A Review Based on a Consensus Organized by the Brazilian Association of Veterinary Oncology, ABROVET / A.B. De Nardi, C. de Oliveira Massoco Salles Gomes, C.E. Fonseca-Alves, F.N. de Paiva, L.C.M. Linhares, G.J.U. Carra, R. dos Santos Horta, F.A.R. Sueiro, P.C. Jark, A.T. Nishiya, C.H. de Carvalho Vasconcellos // *Cancers (Basel).* — 2023 Apr. — No. 15(7). — pp. 2025.
5. Sabattini, S. An immunohistochemical analysis of canine haemangioma and haemangiosarcoma / S. Sabattini // *J Comp Pathol.* — 2009 Feb-Apr. — No. 140(2-3). — pp.158-168.
6. Szivek, A. Clinical outcome in 94 cases of dermal haemangiosarcoma in dogs treated with surgical excision: 1993–2007 / A. Szivek, R.E. Burns, B. Gericota, V.K. Affolter, M.S. Kent, C.O. Rodriguez, K.A. Skorupski // *Vet. Comp. Oncol.* — 2012. — No.10. — pp.65-73.
7. Shiu, K.B. Predictors of outcome in dogs with subcutaneous or intramuscular hemangiosarcoma / K.B. Shiu, A.B. Flory, C.L. Anderson, J. Wypij, C. Saba, H. Wilson, I. Kurzman, R. Chun // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* — 2011. — No.238. — pp.472-479.
8. Batschinski K., Visceral hemangiosarcoma treated with surgery alone or surgery and doxorubicin: 37 cases (2005–2014) / K. Batschinski, A. Nobre, E. Vargas-Mendez, M.V. Tedardi, J. Cirillo, G. Cestari, R. Ubukata, M.L.Z. Dagli // *Can Vet J.* — 2018 Sep. — No. 59(9), — pp. 967-972.
9. Kessler, M. Hemangiosarcoma of the spleen: clinical aspects in 52 dogs / M. Kessler, Y. Maurus, R. Köstlin // *Tierarztl Prax Ausg Kleintiere Heimtiere.* — 1997 Nov. — No.25(6). — pp.651.
10. Wood, C.A. Prognosis for dogs with stage I or II splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy alone: 32 cases (1991–1993) / C.A. Wood, A.S. Moore, J.M. Gliatto, L.A. Ablin, R.J. Berg // *J Am Anim Hosp Assoc.* — 1998 Sep-Oct. — No.34(5). — pp.417-421.
11. Johnson, K.A., Splenomegaly in dogs; predictors of neoplasia and survival after splenectomy / K.A. Johnson, B.E. Powers, S.J. Withrow // *J Vet Intern Med.* — 1989. — No. 3. — pp. 160-166.
12. Wendelburg K.M., Survival time of dogs with splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy with or without adjuvant chemotherapy: 208 cases (2001–2012) / K.M. Wendelburg, L.L.P. Kri // *J Am Vet Med Assoc.* — 2015 Aug. — Vol. 15. — No.247(4). — pp.393-403.
13. Sorenmo, K.U. Chemotherapy of canine hemangiosarcoma with doxorubicin and cyclophosphamide / K.U. Sorenmo, K.A. Jeglum, S.C. Helfand // *J Vet Intern Med.* — 1993 Nov-Dec. —No. 7(6). — pp.370-376.

14. Hammer, A.S., Diagnosing and treating canine hemangiosarcoma / A.S. Hammer, C.G. Couto // *Compend Cont Educ Pract Vet.* — 1991. — No. 13. — pp. 1065–1075.
15. Ogilvie, G.K. Hemangiosarcoma / G.K. Ogilvie, A.S. Moore // *Vet Med.* — 1992. — No. 87. — pp. 188–201.
16. Hammer, A.S. Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma / A.S. Hammer, C.G. Couto, J. Filippi // *A Practice Manual.* — Trenton, NJ: Veterinary Learning Systems, 1995. — pp. 367–376.
17. Sorenmo, K.A. Chemotherapy of canine hemangiosarcoma with doxorubicin and cyclophosphamide / K.A. Sorenmo, K.A. Jeglum, S.C. Helfand // *J Vet Intern Med.* — 1991. — No. 5. — pp. 160–166.
18. Ogilvie, G.K., Surgery and doxorubicin in dogs with hemangiosarcoma / G.K. Ogilvie, B.E. Powers, C.H. Mallinckrodt // *J Vet Intern Med.* — 1993. — No. 7. — pp. 370–376.
19. Hammer, A.S. Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma / A.S. Hammer, C.G. Couto, J. Filippi, D. Getzy, K. Shank // *J Vet Intern Med.* — 1991 May–Jun. — No. 5(3). — pp. 160–166.
20. Alvarez, F.J. VAC protocol for treatment of dogs with stage III hemangiosarcoma / F.J. Alvarez, K. Hosoya // *J Am Anim Hosp Assoc.* — 2013 Nov–Dec. — No. 49(6). — pp. 370–377.
21. Сергеева Е.С. Эффективность доксорубина в адьювантном лечении гемангиосаркомы у собак / Е.С. Сергеева, М.Н. Якунина, А.Л. Кузнецова // Подано в печать в 2024 г.
22. Stanley, E.K., Epirubicin in the adjuvant treatment of splenic hemangiosarcoma in dogs: 59 cases (1997–2004) / E.K. Stanley, J.M. Liptak, T.T. Gall, G.J. Monteith, J.P. Woods // *J Am Vet Med Assoc.* — 2007 Nov. — Vol. 15. — No. 231(10). — pp. 1550–1557.
23. Faulhaber, E.A. Adjuvant carboplatin for treatment of splenic hemangiosarcoma in dogs: Retrospective evaluation of 18 cases (2011–2016) and comparison with doxorubicin-based chemotherapy / E.A. Faulhaber, E. Janik, D.H. Thamm // *J Vet Intern Med.* — 2021 Jul. — No. 35(4). — pp. 1929–1934.
24. Finotello, R. Comparison of doxorubicin-cyclophosphamide with doxorubicin-dacarbazine for the adjuvant treatment of canine hemangiosarcoma / R. Finotello, D. Stefanello, E. Zini // *Vet Comp Oncol.* — 2017 Mar. — No. 15(1). — pp. 25–35.
25. Clifford, C.A. Treatment of canine hemangiosarcoma: 2000 and beyond / C.A. Clifford, A.J. Mackin, C.J. Henr // *J Vet Intern Med.* 2000 Sep–Oct, 14(5), 479–485.
26. Heather, L.G., Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma / L.G. Heather, Ch.A. London // *Vet Res.* — 2015 Jun. — Vol. 11. — No. 11. — pp. 131.
27. Bray, J.P. Does thalidomide prolong survival in dogs with splenic haemangiosarcoma? / J.P. Bray, G. Orbell, N. Cave, J.S. Munday // *J Small Anim Pract.* — 2018 Feb. — No. 59(2). — pp. 85–91.
28. Bray, J.P. Thalidomide Reduces Vascular Endothelial Growth Factor Immunostaining in Canine Splenic Hemangiosarcoma / J.P. Bray, J.S. Munday // *Vet Sci.* — 2020 May. — Vol. 20. — No. 7(2). — pp. 67.
29. Faroni, E. Timely adjuvant chemotherapy improves outcome in dogs with non-metastatic splenic hemangiosarcoma undergoing splenectomy / E. Faroni, S. Sabattini, D. Guerra, Ch. Iannuzzi, C. Chalfon, C. Agnoli, D. Stefanello, G. Polton, S. Ramos, M. Aralla, R. Ciaccini, A. Foglia, S. Okonji, L. Marconata // *Vet Comp Oncol.* — 2023 Mar. — No. 21(1). — pp. 123–130.
30. Ward, H. Cutaneous hemangiosarcoma in 25 dogs: A retrospective study / H. Ward, L.E. Fox, M.B. Calderwood-Mays, A.S. Hammer, C.G. Couto // *Vet Intern. Med.* — 1994. — No. 8. — pp. 345–348.
31. Tinsley, A. Canine Hemangiosarcoma: A Certainly Less Than Ideal / A. Tinsley // *Very Ugly Cancer. Preprints.* — 2020. — No. 1. — pp. 1–14.
32. Soares, N.P. Hemangiomas e Hemangiosarcomas em cães: Estudo retrospectivo de 192 casos (2002–2014) / N.P. Soares, A.A. Medeiros, M.P.J. Szabó, E.C. Guimarães, L.G. Fernandes, T.R. dos Santos // *Ciênc. Anim. Bras.* — 2017. — No. 18. — pp. 1–10.
33. Andrade, R.L., Tumores de cães e gatos diagnosticados no semiário da Paraíba. *Pesq. / R.L. Andrade, D.M. Oliveira, A.F.M. Dantas, A.P. de Souza, P.J.N. da Nóbrega, F. Riet-Correa // Pesq. Vet. Bras.* — 2012. — No. 32. — pp. 1037–1040.
34. Alves, D.S. A Critical Review of the risk factors associated with Canine Squamous Cell Carcinoma development / D.S. Alves, M.B. Calvaca, C.E. Fonseca-Alves // *Braz. J. Vet. Pathol.* — 2022. — No. 15. — pp. 1–10.
35. Szivek, A. Clinical outcome in 94 cases of dermal haemangiosarcoma in dogs treated with surgical excision: 1993–2007 / A. Szivek, R.E. Burns, B. Gericota, V.K. Affolter, M.S. Kent, C.O. Jr. Rodriguez, K.A. Skorupski // *Vet. Comp. Oncol.* — 2012. — No. 10. — pp. 65–73.
36. Hargis, A.M. A retrospective clinicopathologic study of 212 dogs with cutaneous hemangiomas and hemangiosarcomas / A.M. Hargis, P.J. Ihrke, W.L. Spangler, A.A. Stannard // *Vet Pathol.* — 1992 Jul. — No. 29(4). — pp. 316–328.
37. Choi E.W., Deep dermal and subcutaneous canine hemangiosarcoma in the perianal area: diagnosis of perianal mass in a dog / E.W. Choi // *BMC Vet Res.* — 2019 Apr. — Vol. 15. — No. 15(1). — pp. 115.
38. Ward, H. Cutaneous hemangiosarcoma in 25 dogs: a retrospective study / H. Ward, L.E. Fox, M.B. Calderwood-Ma // *J Vet Intern Med.* — 1994 Sep–Oct. — No. 8(5). — pp. 345–348.
39. Hillers, K.R. Effects of palliative radiation therapy on non-splenic hemangiosarcoma in dogs / Hillers K.R., Lana S.E., Fuller C.R., LaRue S.M. // *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* — 2007. — No. 43. — pp. 187–192.
40. Bulakowski, E.J. Evaluation of outcome associated with subcutaneous and intramuscular hemangiosarcoma treated with adjuvant doxorubicin in dogs: 21 cases (2001–2006) / E.J. Bulakowski, J.C. Philibert, S. Siegel, C.A. Clifford, R. Risbon, K. Zivin, K.L. Cronin // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* — 2008. — No. 233. — pp. 122–128.
41. Rocha, M.S.T. Photodynamic therapy for cutaneous hemangiosarcoma in dogs / M.S.T. Rocha, C.M. Lucci, J.A.M. Dos Santos, J.P.F. Longo // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* — 2019 Sep. — No. 27. — pp. 39–43.
42. Thompson, D.J. Haemangiosarcoma of the interventricular septum in a dog / D.J. Thompson, N.J. Cave, A.B. Scrimgeour, K.G. Thompson // *N Z Vet J.* — 2011 Nov. — No. 59(6). — pp. 332–336.
43. Yamamoto S., Epidemiological, clinical and pathological features of primary cardiac hemangiosarcoma in dogs: a review of 51 cases / S. Yamamoto, K. Hoshi, A. Hirakawa, S. Chimura, M. Kobayashi, N. Machida // *J Sci.* — 2013 Nov. — No. 75(11). — pp. 1433–1441.
44. Chun, R. Comparison of plasma cardiac troponin I concentrations among dogs with cardiac hemangiosarcoma, noncardiac hemangiosarcoma, other neoplasms, and pericardial effusion of nonhemangiosarcoma origin / R. Chun, H.B. Kellihan, R.A. Henik, R.L. Stepien // *J Am Vet Med Assoc.* — 2010 Oct. — Vol. 1. — No. 237(7). — pp. 806–811.
45. Fernandes, S.C. Hemangiosarcomas / S.C. Fernandes, A.B. De Nardi, C.R. Daleck // *In Oncologia de Cães e Gatos*, 2nd ed.; Roca: Rio de Janeiro, RJ, Brazil, 2016. — pp. 776–796.
46. Yamamoto, S. Epidemiological, clinical and pathological features of primary cardiac hemangiosarcoma in dogs: A review of 51 cases / S. Yamamoto, K. Hoshi, A. Hirakawa, S. Chimura, M. Kobayashi, N. Machida. // *J. Vet. Med. Sci.* — 2013. — No. 75. — pp. 1433–1441.
47. Ployart, S. Thoracoscopic resection of right auricular masses in dogs: 9 cases (2003–2011) / S. Ployart, S. Libermann, I. Doran, E. Bomassi, E. Monnet // *J Am Vet Med Assoc.* — 2013 Jan. — Vol. 15. — No. 242(2). — pp. 237–241.
48. Ghaffari, S. A retrospective evaluation of doxorubicin-based chemotherapy for dogs with right atrial masses and pericardial effusion / S. Ghaffari, D.C. Pelio, A.J. Lange, J.W. Arndt, // *J Small Anim Pract.* — 2014 May. — No. 55(5). — pp. 254–257.
49. Mullin, C.M. Doxorubicin chemotherapy for presumptive cardiac hemangiosarcoma in dogs / C.M. Mullin, M.A. Arkans, C.D. Sam // *Vet Comp Oncol.* — 2016 Dec. — No. 14(4). — e171–e183.
50. Weisse, C. Survival times in dogs with right atrial hemangiosarcoma treated by means of surgical resection with or without adjuvant chemotherapy: 23 cases (1986–2000) / C. Weisse, N. Soares, M.W. Beal, M.A. Steffey, K.J. Drobotz, C.J. Henry // *Vet Med Assoc.* — 2005 Feb. — Vol. 15. — No. 226(4). — pp. 575–579.
51. Martins, K.P. Canine Hemangiosarcoma / K.P. Martins, C.B. Almeida, D.E. Gomes // *Scientific Magazine.* — Available at: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-cientifica/article/view/202>
52. Freitas, J. Canine hemangiosarcoma: review / J. Freitas, L.C. Yi, G.S. Forlani // *PubVet.* — 2019. Vol. 13. No. 8. — pp. 1–9.
53. Giuffrida, M.A. Use of routine histopathology and factor VIII-related antigen/von Willebrand factor immunohistochemistry to differentiate primary hemangiosarcoma of bone from telangiectatic osteosarcoma in 54 dogs / M.A. Giuffrida, N.J. Bacon, D.A. Kamstock // *Vet Comp Oncol.* — 2017 Dec. No. 15(4). — pp. 1232–1239.
54. Giuffrida, M.A. Primary appendicular hemangiosarcoma and telangiectatic osteosarcoma in 70 dogs: A Veterinary Society of Surgical Oncology retrospective study / M.A. Giuffrida, D.A. Kamstock, L.E. Selmic, W. Pass, A. Szivek, M.B. Mison, S.E. Boston, L.E. Fox, C. Robat, J.A. Grimes, K.C. Maritato // *Vet Surg.* — 2018 Aug. — No. 47(6). — pp. 774–783.
55. Pirie, C.G. Canine conjunctival hemangioma and hemangiosarcoma: a retrospective evaluation of 108 cases (1989–2004) / C.G. Pirie, A.M. Knollinger, C.B. Thomas, R.R. Dubielzig // *Vet Ophthalmol.* — 2006 Jul–Aug. — No. 9(4). — pp. 215–226.
56. Richardson, S. Surgical treatment of conjunctival hemangioma and hemangiosarcoma: A retrospective study of 52 dogs / S. Richardson, A.R. Deykin // *Vet Ophthalmol.* — 2021 Sep. — No. 24(5). — pp. 432–441.
57. Pirie, C.G. Canine conjunctival hemangioma and hemangiosarcoma: a retrospective evaluation of 108 cases (1989–2004) / C.G. Pirie, A.M. Knollinger, C.B. Thomas, R.R. Dubielzig // *Vet Ophthalmol.* — 2006 Jul–Aug. — No. 9(4). — pp. 215–226.
58. Burton, J.H. Clinical outcome in 20 cases of lingual hemangiosarcoma in dogs: 1996–2011 / J.H. Burton, B.E. Powers, B.J. Biller // *Vet Comp Oncol.* — 2014 Sep. — No. 12(3). — pp. 198–204.
59. Fry, J.K. Pollakiuria and stranguria in a Labrador retriever with penile HSA / J.K. Fry // *J Am Anim Hosp Assoc.* — 2014 Mar–Apr. — No. 50(2). — pp. 141–147.
60. Burchell, R.K. Haemangiosarcoma of the os penis in a dog: The most common neoplasm of the canine penis / R.K. Burchell // *J S Afr Vet Assoc.* — 2014 Aug 21. — No. 85(1). — e1–e4
61. Bolfer, L. Penile amputation and scrotal urethrostomy followed by chemotherapy in a dog with penile hemangiosarcoma / L. Bolfer // *J Am Anim Hosp Assoc.* — 2015 Jan–Feb. — No. 51(1). — pp. 25–30.
62. Yoon, H-Y. Primary cranial mediastinal hemangiosarcoma in a young dog / H-Y. Yoon // *Ir Vet J.* — 2014 Jul. — Vol. 27. — No. 67(1). — pp. 15.