

## Ocorrência simultânea de hemangiossarcoma e mastocitoma de grau II em cão da raça Pitbull

Simultaneous Occurrence of Hemangiosarcoma and Grade II Mast Cell Tumor in a Pit Bull Terrier

Mariana Lumack do Monte Barretto<sup>1</sup>, Rômulo Freitas Francelino Dias<sup>1</sup>, Saulo Romero Felix Gonçalves<sup>1</sup>, Órion Pedro da Silva<sup>2</sup>, Roseane Oliveira Feitosa<sup>1</sup>, Stephanie Caroline Gueiros Silva<sup>2</sup>, Valdemiro Amaro da Silva Junior<sup>1</sup> & Andrea Alice da Fonseca Oliveira<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Background:** The incidence of cutaneous neoplasms in dogs is high and quite variable. Hemangiosarcoma (HSA) and mast cell tumor (MCT) are commonly diagnosed neoplasms in isolation; however, reports of concomitant occurrence in a single patient are rare. HSA is a malignant mesenchymal neoplasm of endothelial origin; the spleen is the most commonly affected organ. MCT is a common neoplasm that may affect any region of the body, without predilection for sex, although some breeds have shown higher incidence. This report describes a case of HSA and MCT in a Pit bull terrier.

**Case:** A 5-year-old white male Pit bull was presented to the Small Animal Clinic of the Federal Rural University of Pernambuco with nodules in preputial region measuring 5.4 x 3.7 cm and an ulcerated nodule in the right lateral thoracic region measuring 23.0 x 19.0 x 5.5 cm. The owner reported surgical excision of two previous nodules one year before the consultation, but neither were submitted for cytopathological or post-surgical histopathological examination. Two months after the procedure, the nodules recurred. Cytopathological examinations of preputial and lateral thoracic nodules were performed, with a suggestive diagnosis for HSA and MCT, respectively. Due to the unfavorable prognosis and the weakness of the animal, euthanasia was elected. Necropsic examination revealed an ideal body condition score (4/9), hypertrophy of right pre-scapular and axillary lymph nodes, red hepatization in the apical lobe of the right lung, with multiple, soft and pigmented nodules in the spleen, liver, pancreas and testis. Several tissue samples were collected, conditioned in 10% buffered formaldehyde solution, routinely processed for histology, and stained with hematoxylin-eosin and toluidine blue. Microscopically, the lateral thoracic nodule consisted of round cells in cordonal arrangement, with sparse basophilic and discretely granular cytoplasm, and a round, central nucleus with a single evident nucleolus. Some cells were positively marked by toluidine blue, and the neoplasm was classified as grade II MCT. The preputial and digital nodules were confirmed as well-differentiated HSA, with fusiform cells forming vascular structures containing large numbers of erythrocytes and irregular fibrovascular stroma. Metastases of HSA were observed in the lung, liver, spleen, pancreas, and testis. Invasion of mast cells was observed in lymph node.

**Discussion:** Although the etiology of HSA has not yet been clarified, its occurrence in dogs with poorly pigmented skin exposed to ultraviolet light is well established, consistent with observations in this case. MCTs often occur on the pelvic and thoracic limbs, abdomen, and chest. Primary site of HSA may be in any tissue, but it is commonly seen in highly vascular organs such as the spleen. When it occurs on the skin, HSA has more frequently been reported in the preputial and scrotal regions in dogs. For both neoplasms, the locations in this Pit bull corresponded to those commonly reported. MCTs with ulceration, edema, pruritus, and flushing are associated with worse prognosis. Metastasis is a major concern when evaluating oncologic patients. While it is difficult to determine the primary site of HSAs, metastasis often occurs in the lungs and liver. In this case, metastatic lesions were identified in the lungs, liver, spleen, pancreas, and testis by necropsy and histopathology. Fine needle aspiration of neoplasm-suggestive lesions should be performed prior to surgical procedures, especially because of its high sensitivity for MCTs. MCT and HSA are tumors of great significance, due to their high occurrence and variable prognosis. Multidisciplinary diagnostics involving clinical and pathological aspects are essential to guide the prognosis and treatment of these tumors.

**Keywords:** cytology, histopathology, necropsy, round cell, sarcoma.

**Descritores:** citologia, histopatologia, necropsia, células redondas, sarcoma.

DOI: 10.22456/1679-9216.93170

Received: 9 March 2019

Accepted: 27 May 2019

Published: 29 June 2019

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Veterinária & <sup>2</sup>Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Recife, PE, Brazil. CORRESPONDENCE: M.L.M. Barretto [mariana.lumack@gmail.com - Tel: +55 (81) 989312515]. Área de Patologia, Departamento de Medicina Veterinária, UFRPE. Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n. Bairro Dois Irmãos. CEP 52171-900 Recife, PE, Brazil.

## INTRODUÇÃO

O mastocitoma é uma neoplasia frequente em pequenos animais, compreendendo de 7 a 21% de todas as neoplasias cutâneas, a qual pode acometer qualquer região corpórea [8]. De acordo com a classificação histopatológica, subdivide-se em grau I bem diferenciado, mantendo sua arquitetura e grânulos azuis cromáticos; grau II moderadamente diferenciado com perda de arquitetura e grânulos citoplasmáticos; e grau III pouco diferenciado com pleomorfismo, alto número de mitoses e ausência de grânulos intracitoplasmáticos, dificultando o diagnóstico da neoplasia [3,6]. O diagnóstico é obtido por meio da citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) e do exame histopatológico, sendo este último definitivo para classificação do grau e estabelecimento do prognóstico do paciente [6].

Por sua vez, o hemangiossarcoma (HSA) é definido como neoplasia mesenquimal maligna de origem endotelial, que pode comprometer vários órgãos e promover o desenvolvimento de metástases regionais ou à distância [25]. Suas causas são desconhecidas, porém há estudos que relacionam a forma cutânea desta neoplasia à exposição solar [22].

O diagnóstico definitivo do HSA é baseado no exame histopatológico, sendo o prognóstico reservado a desfavorável. A CAAF geralmente demonstra uma escassa celularidade mesenquimal com incontáveis eritrócitos, dificultando o diagnóstico quando realizado por patologista inexperiente [19].

Deste modo, objetivou-se com este trabalho relatar um caso de ocorrência simultânea de hemangiossarcoma e mastocitoma de grau II em um cão da raça Pitbull.

## CASO

Foi atendido na Clínica de Pequenos Animais do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco (DMV/UFRPE), um cão, macho, cinco anos, da raça Pit Bull, de pelagem branca e pele clara, com histórico de duas cirurgias um ano antes do atendimento para remoção de nódulos, porém não foi realizado exames citológico ou histopatológico para diagnóstico complementar. Ao exame físico, o paciente apresentava-se hidratado, mucosas rosadas, frequência cardíaca de 120 bpm, taquipneico e temperatura de 39,4°C; observou-se a presença de nódulo em região torácica lateral direita, ulcerado, alopecico, aderido à musculatura, de consis-

tência firme, medindo 23,0 x 19,0 x 5,5 cm, e nódulos multilobulados em região prepucial, pigmentados, ulcerados, de consistência macia, medindo 5,4 x 3,7 cm, além de pequenos nódulos pigmentados em bolsa escrotal, em dígito do membro posterior esquerdo e outros disseminados pelo corpo do animal. Para direcionamento do tratamento foi solicitada a realização de exame citopatológico das neofomações detectadas ao exame clínico.

Ao exame citopatológico do nódulo em região torácica lateral direita, observou-se a presença de população de células redondas isoladas, de citoplasma abundante, fracamente eosinofílico, contendo inúmeros grânulos metacromáticos, núcleo redondo, excêntrico, de cromatina frouxa e nucléolos evidentes, moderados pleomorfismo nuclear, aniscariose e anisocitose, indentações nucleares, núcleos nus, cariomegalia e raras figuras de mitoses atípicas, sendo compatível com mastocitoma moderadamente diferenciado (Figura 1).

À análise do nódulo prepucial, evidenciou-se a presença de densa população de células mesenquimais isoladas e em pequenos grupos, de citoplasma fusiforme basofílico, núcleo oval, excêntrico, de cromatina rendilhada a grosseira, nucléolos múltiplos e evidentes, acentuados pleomorfismo, células binucleadas, figuras de mitoses atípicas, cariomegalia e indentações nucleares, compatível com hemangiossarcoma.

Ainda foi solicitado o exame radiográfico, no qual se observou aumento da silhueta cardíaca em topografia de átrio direito e aumento de radiopacidade em campos pulmonares em topografia de lobos caudais, porém não foram constatadas imagens compatíveis com metástase pulmonar. Seis dias após a realização do exame radiográfico, a tutora relatou piora do estado geral do animal; devido à movimentação para o posicionamento do animal no momento do exame radiográfico, a elasticidade da pele favoreceu a formação de novas lesões ulceradas no nódulo torácico. Em decorrência do prognóstico desfavorável e à debilidade do animal, optou-se pela eutanásia.

Ao exame necroscópico constatou-se escore corporal 4 em uma escala de 1 a 9, mucosa oral pálida e ocular rosada, neofomação em região torácica lateral direita, nódulos multilobulados, pigmentados e macios em região prepucial (Figura 2) e pequenos nódulos isolados em bolsa escrotal, dígito do membro posterior esquerdo e outros nódulos multifocais em toda superfície corpórea. Os nódulos prepuciais eram macios

ao corte e liberavam conteúdo líquido enegrecido, de aspecto sanguinolento; por sua vez, a neoformação apresentava-se bastante vascularizada, de consistência fibroelástica ao corte e área cística necrótica contendo exsudato de aspecto seropurulento róseo ao centro.

Ao exame interno, observou-se hipertrofia de linfonodos pré-escapular e axilar direito e edema de tecido subcutâneo. Pulmões apresentaram hepatização em lobo apical direito. Nas cavidades abdominal e pélvica evidenciou-se a presença de nódulos múltiplos, macios e pigmentados em baço, medindo cerca de 1 cm de diâmetro; fígado com nódulo focal vermelho medindo 0,1 cm de diâmetro, nódulo macio e vermelho em pâncreas, rins com aderência de cápsula, pontos enegrecidos nos parênquimas prostático e testicular. À abertura do crânio, observou-se congestão dos vasos meníngeos e encefálicos. Foram coletados fragmentos de pele, linfonodo, baço, pulmão, fígado, pâncreas, testículo e encéfalo, acondicionados em frascos devidamente identificados contendo solução de formol tamponado a 10% e encaminhados ao laboratório para processamento. Os fragmentos foram processados e corados pelas técnicas de Hematoxilina e Eosina (HE) e Azul de Toluidina.

À análise histopatológica da neoformação torácica, observou-se formação neoplásica caracterizada por alta celularidade, mal delimitada, não encapsulada, de crescimento expansivo, com células de perfil arredondado, em arranjos cordonais, estroma fibrovascular irregular; citoplasma escasso, basofílico e de aspecto discretamente granular; são observadas raras células contendo grânulos metacromáticos intracitoplasmáticos; núcleo redondo, central, com agregados de cromatina, nucléolos únicos e evidentes (Figura 3). Constatou-se também moderado grau de anisocitose, anisocariose e pleomorfismo, e média de uma mitose por campo de grande aumento, além de neoformação vascular multifocal, colagenólise difusa, áreas multifocais de necrose, moderado infiltrado inflamatório eosinofílico difuso, além de áreas de ulceração na epiderme. Desta forma foi realizada a coloração especial de Azul de Toluidina para marcação dos grânulos, porém, poucas células foram marcadas positivamente (Figura 4). Devido às atipias nucleares observadas, a neoformação foi classificada como mastocitoma de grau II.

À análise dos nódulos prepuciais e do dígito, observou-se formação neoplásica de alta celularidade, encapsulada e de crescimento expansivo, com células

de perfil fusiforme organizadas frouxamente em feixes irregulares, formando estruturas vasculares contendo grande quantidade de eritrócitos, e estroma fibrovascular irregular; citoplasma de quantidade moderada, alongado, fracamente basofílico e aspecto homogêneo; núcleo oval a alongado, central e cromatina finamente granular, nucléolos únicos e evidentes. Há alto grau de anisocitose, anisocariose e pleomorfismo, e média de quatro mitoses por campo de maior aumento. Evidenciou-se do mesmo modo, intensa neovascularização irregular, hemorragia difusa e colagenólise, áreas extensas de necrose, porém sem invasão de cápsula. Em alguns campos, observou-se mastócitos contendo grânulos metacromáticos intracitoplasmáticos. De acordo com a descrição, os nódulos foram confirmados como hemangiossarcoma bem diferenciado (Figura 5).

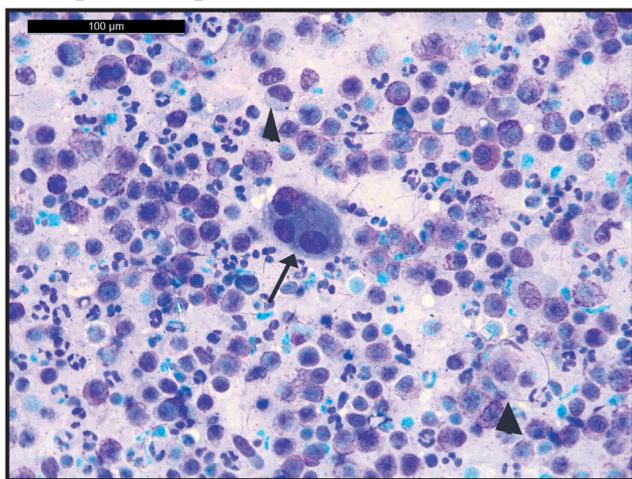
Nos órgãos coletados, foram observadas metástases de hemangiossarcoma em pulmão, fígado, baço, pâncreas e testículos. Observou-se ainda infiltrado de mastócitos em linfonodo. Nos demais órgãos, não existiram alterações dignas de nota.

#### DISCUSSÃO

O mastocitoma é considerado uma das neoplasias mais comuns em cães, representando de 11 a 27% de todos os tumores malignos nesta espécie [5]. Ocorre com maior frequência em cães jovens e adultos [3], assim como o HSA, que acomete animais com idade entre 9 a 10 anos [18]. A alta prevalência das neoplasias em animais mais velhos está relacionada ao aumento da expectativa de vida dos animais de companhia nos últimos anos [2]. Entretanto, por se tratar de um cão jovem, há uma discordância de dados na literatura para desenvolvimento desta neoplasia. Ambos os tumores podem acometer também animais jovens, sendo de menor prevalência nessa fase [26].

A razão da alta incidência assim como a etiopatogenia do mastocitoma canino é desconhecida [10]; embora alguns estudos tenham sugerido a possibilidade de uma causa viral, não há evidência epidemiológica que indique a transmissão horizontal da neoplasia [9]. A etiologia para o desenvolvimento do hemangiossarcoma ainda não foi esclarecida, contudo, em humanos foi demonstrada sua associação à exposição ao dióxido de titânio, aos arsênicos e ao cloreto de vinil; porém relaciona-se a ocorrência em cães com pele menos pigmentada e exposição à luz ultravioleta [11], fato observado neste caso. A radiação solar é um agente lesivo ao DNA, que

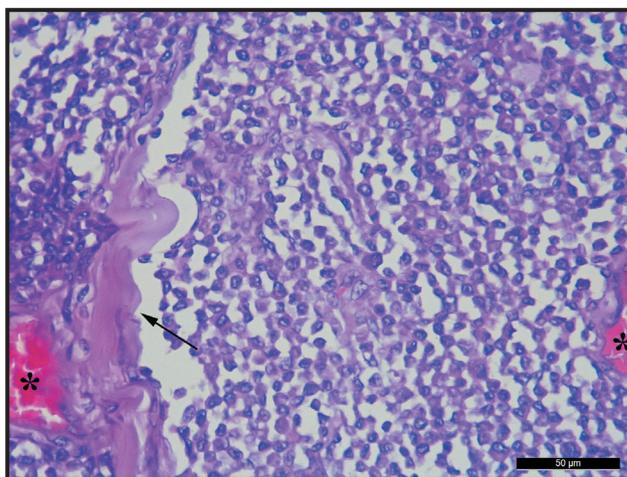
induz uma série de modificações moleculares chamadas processos de resposta ao ultravioleta, que induzem ao desenvolvimento de proto-oncogenes e outros genes envolvidos na proliferação celular [7]. Quanto à localização dos mastocitomas, estes surgem com frequência nos membros torácico e pélvicos, abdômen e tórax; aproximadamente 50% dos mastocitomas cutâneos localizam-se no tronco e nas regiões perineal, genital e inguinal, 40% nos membros e 10% na cabeça e no pescoço [20]. O sítio primário de desenvolvimento de HSA pode ser em qualquer tecido, contudo origina-se mais frequentemente no baço, fígado, coração e tecido ósseo [6]. Na pele, tem sido relatado na região prepucial e escrotal de cães [18]. Para ambas neoplasias do animal, as localizações correspondem àquelas descritas na literatura.



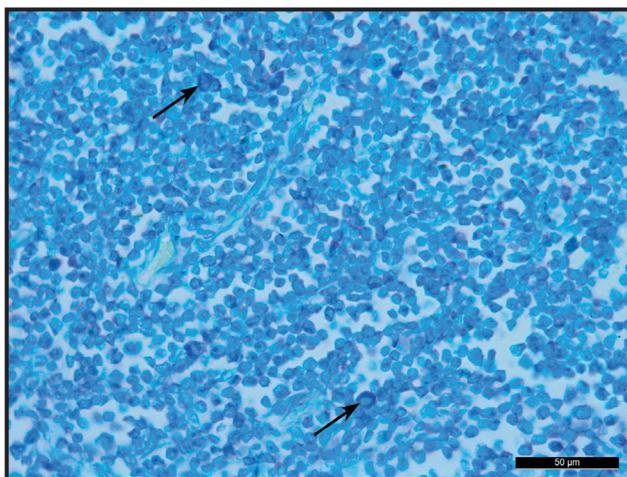
**Figura 1.** Análise citopatológica. Cão, Pitbull, cinco anos. Nódulo em região torácica lateral direita. Observa-se alta celularidade composta por mastócitos pleomórficos com intensa anisocariose e anisocitose. Notar em seta uma célula multinucleada. Alguns mastócitos apresentam degranulação citoplasmática total (cabeça de seta). Análise compatível com mastocitoma moderadamente diferenciado. [Romanowsky (Diff-Quik); Obj.40x; barra= 100 µm].



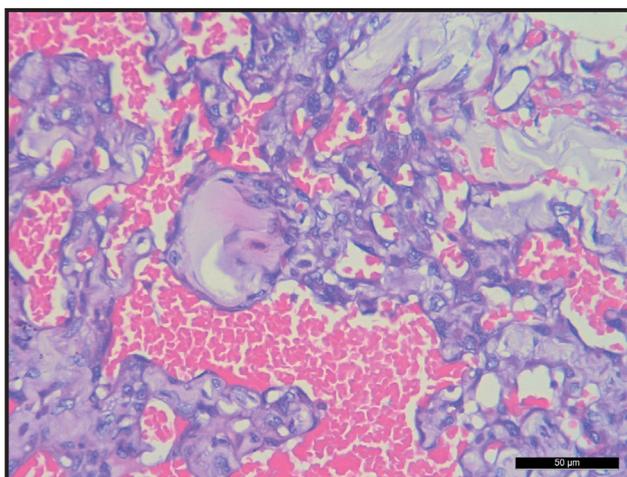
**Figura 2.** Exame necroscópico. Cão, Pitbull, cinco anos. Observa-se nódulo em região torácica lateral direita, ulcerado, medindo aproximadamente 23,0 x 19,0 x 5,5 cm (cabeça de seta), diagnosticado como mastocitoma grau II, e lesão multinodular de coloração enegrecida na região prepucial, ulcerada, macia, medindo aproximadamente 5,4 x 3,7 cm (seta), diagnosticada como hemangiossarcoma.



**Figura 3.** Análise histopatológica. Cão, Pitbull, cinco anos. Nódulo em região torácica lateral direita. Observa-se intensa proliferação de células redondas organizadas em cordões. Notar em seta área de collagenólise, além de neovascularização (\*). Mastocitoma grau II. [HE; Obj.40x; Barra= 50 µm].



**Figura 4.** Análise histopatológica. Cão, Pitbull, cinco anos. Nódulo em região torácica lateral direita. Observa-se intensa proliferação de células redondas com pleomorfismo nuclear e celular. Em seta notar marcação granular metacromática em violeta/púrpura. Mastocitoma grau II. [Azul de Toluidina; Obj.40x; Barra= 50µm].



**Figura 5.** Análise histopatológica. Cão, Pitbull, cinco anos. Nódulo prepucial. Observa-se intensa proliferação de células endoteliais em arranjos pleomórficos e desordenados. Hemangiossarcoma. [Coloração HE; Obj.40x; Barra= 50 µm].

Macroscopicamente, o aspecto aderido, ulcerado e alopécico do mastocitoma está de acordo com o citado na literatura, sendo estes caracterizados como neoplasias firmes, com áreas eritematosas, alopécicas e/ou ulceradas formando nódulos ou placas [4]. Salienta-se ainda que ulceração, edema, prurido e rubor são associados aos piores diagnósticos [24]. Na macroscopia do hemangiossarcoma, observam-se áreas hemorrágicas e necróticas, porém a neoplasia é pouco circunscrita, não encapsulada, e frequentemente aderida a órgãos adjacentes; em sua forma cutânea também pode apresentar uma forma discreta, firme, elevada, com o aparecimento de pápula vermelha escura a roxa [12], similares aos nódulos observados neste caso. As características microscópicas do hemangiossarcoma condizem com os achados que indicam proliferação de células endoteliais imaturas formando espaços vasculares com presença ou não de células sanguíneas no seu interior, alto índice mitótico, pleomorfismo e invasividade [1]. Quando localizado na pele, ainda observa-se ulceração com infiltração de células polimorfonucleares. A metástase é uma grande preocupação quando se avalia o paciente oncológico, sendo difícil determinar o local primário no hemangiossarcoma. A origem do deste tumor ocorre em células de vasos sanguíneos [16] e as metástases ocorrem frequentemente nos pulmões e fígado [15]. Neste caso foi identificado pelos exames necroscópico e histopatológico a presença de metástases em pulmão, fígado, baço, pâncreas e testículo, devido à rápida disseminação de células tumorais por via hematogena e por implantação transabdominal, característica deste tipo neoplásico.

A avaliação microscópica do mastocitoma grau II corresponde à classificação histopatológica preconizada na literatura [17] considerada padrão ouro para a graduação dos mastocitomas caninos. Em grau II, observa-se alta celularidade e por vezes infiltração e/ou substituição dos tecidos profundos; as células são moderadamente pleomórficas, organizadas em grupos, com estroma fibrovascular; o citoplasma apresenta limites distintos e contém grânulos grandes e hipercromáticos. Núcleos arredondados e indentados, de cromatina dispersa, além de raras mitoses (0 a 2 por campo de maior aumento). Os mesmos autores da literatura supracitada reportam ainda a presença de edema, hemorragia, infiltrados eosinofílicos e colagenólise multifocal com necrose em mastocitomas deste grau, características essas observadas no caso em questão.

Os diagnósticos de mastocitoma e hemangiossarcoma foram confirmados pelos exames citológico e histopatológico, em concordância com o observado na literatura [23], ressaltando que a aspiração por agulha fina é um método que deve ser utilizado antes de qualquer procedimento cirúrgico e a citologia nos casos de mastocitoma propicia o diagnóstico correto em 92 a 96% dos casos, com confirmação posterior pelo exame histopatológico. Nos casos de HSA hepático a punção por agulha fina é contra-indicada devido ao risco de hemorragias [13], mas por meio do exame histopatológico, pela biópsia ou excisão tumoral, consegue-se obter o diagnóstico de HSA. Em situações de anaplasia, podem ser necessários exames imunohistoquímicos para confirmação diagnóstica, por exemplo, pela análise do fator VIII (Von Willebrand), que diferencia HSA pobremente diferenciados de outros tumores pobremente diferenciados [21].

Particularmente neste relato considera-se de extrema importância para o paciente o conhecimento por parte do profissional da heterogeneidade e complexidade do processo, uma vez que há o envolvimento de neoplasias associadas, bem como a importância do estabelecimento de indicadores prognósticos, o que permitirá a condução e desfecho adequado do caso.

Devido à alta capacidade de disseminação, tanto o mastocitoma quanto o hemangiossarcoma devem ser tratados como doenças sistêmicas, associando-se cirurgia a protocolos de quimioterapia ou radioterapia (quando possível) com objetivo de prolongar e oferecer qualidade de vida ao paciente com a doença controlada [14]. De acordo com o histórico, o animal em questão foi submetido a procedimento cirúrgico anterior para remoção de nódulos, porém estes não foram encaminhados à análise histopatológica posterior visando um possível planejamento quimioterápico pós-cirúrgico. Sendo assim, ocorreu recidiva e agravamento do quadro clínico.

O mastocitoma e o hemangiossarcoma são neoplasias de grande relevância clínica, pela elevada ocorrência e prognóstico variável na clínica médica de pequenos animais, não sendo comum a associação destes em um mesmo paciente. O diagnóstico multidisciplinar envolvendo profissionais das áreas de clínica, patologia e oncologia veterinária, subsidiado por exames citológico e histopatológico, é imprescindível para direcionar o prognóstico e o tratamento de forma adequada e propiciar uma melhor qualidade de vida ao paciente.

**Declaration of interest.** The authors report no conflicts of interest.

#### REFERENCES

- 1 Ávila V.P.F., Esmeraldino A.T. & Witz M.J. 2011. Aspectos clínicos e patológicos de hemangiossarcoma em cães: estudo de 62 casos. *Veterinária em Foco*. 8(2): 197-204.
- 2 Bonnett B.N., Egenvall A., Hedhammar A. & Olson P. 2005. Mortality in over 350,000 insured Swedish dogs from 1995-2000. I. Breed-, gender-, age- and cause-specific rates. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 46(1): 105-120.
- 3 De Nardi A.B., Rodaski S., Sousa R.S., Costa T.A., Macedo T.R., Rodigheri S.M., Rios A. & Piekarcz C.H. 2002. Prevalências de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Archives of Veterinary Science*. 7(2): 15-26.
- 4 Goldschmidt M.H. & Hendrick M.J. 2002. Tumors of the skin and soft tissues. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors in Domestic Animals*. Ames: Iowa State Press, pp.44-117.
- 5 Gross T.L., Ihrke P. J., Walder E. J. & Affolter V. R. 2005. *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis*. 2nd edn. Oxford: Blackwell, 932p.
- 6 Jones T.C., Hunt R.D. & King N.W. 2000. A pele e seus apêndices. In: Jones T.C., Hunt R.D. & King N.W. (Eds). *Patologia Veterinária*. São Paulo: Manole, pp.831-886.
- 7 Kiupel M., Webster J.D., Kaneene J.B., Miller R. & Yuzbasiyan-Gurkan V. 2004. The use of KIT and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*. 41(4): 371-377.
- 8 Kumar V., Abbas A.K. & Aster J.C. 2013. *Robbins Patologia Básica*. 9th edn. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.928.
- 9 Lombard L. & Moloney J. 1959. Experimental transmission of mast cell sarcoma in dogs. *Federation Proceedings*. 18(1): 490-495.
- 10 London C.A. & Seguin B. 2003. Mast cell tumors in the dog. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 33(3): 473-479.
- 11 MacEwen E.G. 2001. Hemangiossarcoma. In: Withrow S.J. & MacEwen E.G. (Eds). *Small Animal Clinical Oncology*. Philadelphia: W.B. Saunders, pp.639-646.
- 12 MacEwen E.G. 2007. Hemangiossarcoma. In: Withrow S.J. & MacEwen E.G. (Eds). *Small Animal Clinical Oncology*. Philadelphia: W.B. Saunders, pp.785-794.
- 13 Magalhães A.M., Ramadilha R.R., Barros C.S.L. & Peixoto P.V. 2001. Estudo comparativo entre citopatologia e histopatologia no diagnóstico de neoplasias caninas. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 21(1): 23-32.
- 14 Medleau L. 2003. *Dermatologia de Pequenos Animais: Atlas Colorido e Guia Terapêutico*. São Paulo: Roca, 253p.
- 15 Morrison W.B. 2002. Blood vascular, lymphatic, and splenic cancer. In: Morrison W.B. (Ed). *Cancer in Dogs and Cats - Medical and Surgical Management*. Jackson Hole: Teton New Media, pp.705-715.
- 16 Page R.L. & Thrall D.E. 2004. Sarcomas de tecidos moles e hemangiossarcomas. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds). *Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do Cão e do Gato*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp.561-566.
- 17 Patnaik A.K., Ehler W.J. & Macewen E.G. 1984. Canine cutaneous mast cell tumors: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Veterinary Pathology*. 21(5): 469-474.
- 18 Pulley L.T. & Stannard A.A. 1990. Skin and soft tissues. In: Moulton J.E. (Ed). *Tumors of Domestic Animals*. Berkeley: University of California Press, pp.23-87.
- 19 Raskin R.E. & Meyer D.J. 2003. *Atlas de Citologia de Cães e Gatos*. São Paulo: Editora Roca, 354p.
- 20 Rogers K.S. 1996. Mast cell tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 26(1): 87-101.
- 21 Schultheiss P.C. 2004. A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiossarcoma and hemangiomas in domestic animals. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 16(6): 522-526.
- 22 Sousa T.M., Figuera R.A., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2006. Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. *Ciência Rural*. 36(2): 555-560.
- 23 Tham D.M. & Vail D.M. 2007. Mast cell tumors. In: Withrow S.J. & Vail D.M. (Eds). *Small Animal Clinical Oncology*. St. Louis: Saunders Elsevier, pp.402-424.

- 24 Welle M.M., Rohrer Bley C., Howard J. & Rüfenacht S. 2008.** Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *Veterinary Dermatology*. 19(6): 321-339.
- 25 Yamamoto S., Katsuichiro H., 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. *The Journal of Veterinary Medicine Science*. 75(11): 1433-1441.
- 26 Ziekman P.G., Otter W.D., Tan J.F., Teske E., Kirpensteijn J., Koten J.W. & Jacobs J.J. 2013.** Intratumoural interleukin-2 therapy can induce regression of non-resectable mastocytoma in dogs. *Anticancer Research*. 33(1): 161-165.