

# Hemangiosaroom bij de hond

E. Teske<sup>1,4</sup>, G.R. Rutteman<sup>1,3,4</sup> en J. Kirpensteijn<sup>2,4</sup>

Uit en  
voor de  
praktijk

**Hemangiosarcomen zijn zeer kwaadaardige tumoren die makkelijk metastaseren. De oorsprong van de tumoren ligt gelegen in de endotheelcellen van bloedvaten. Hemangiosarcomen ontstaan bij de hond vaker dan bij enig ander diersoort en de prevalentie ligt tussen de 0,3-2,0% (1). De tumor zou vaker bij reuen voorkomen dan bij teven, en ook vaker bij de Duitse herder (2). De milt, het rechter atrium, de lever, alsmede subcutaan weefsel en de lever zijn plaatsen waar het hemangiosaroom frequent wordt gevonden. Honden met deze tumor zijn vaak van middelbare tot oudere leeftijd, waarbij een gemiddelde van negen tot tien jaar wordt gerapporteerd (2). Bij de kat komt deze tumor veel minder vaak voor en wordt vaak in de milt, lever en mesenteriale lymfeklieren gediagnosticeerd.**

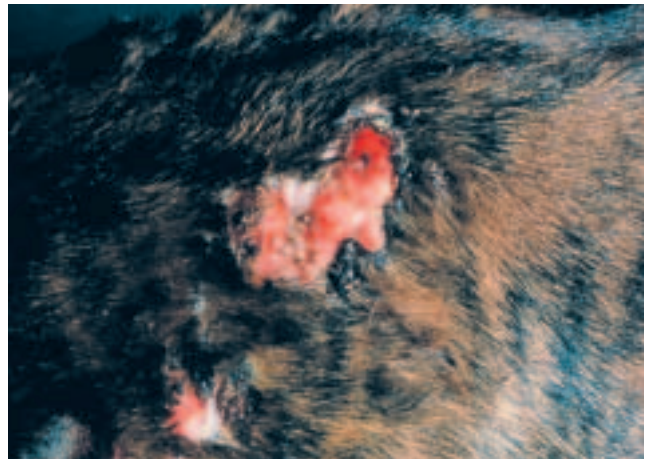
In een grote serie van vijfhonderd honden met miltafwijkingen, bleek ongeveer de helft (48,2%) veroorzaakt te worden door een kwaadaardige tumor (3). Hiervan maakte het hemangiosaroom weer 51 procent deel uit. Hieruit blijkt dat het de belangrijkste kwaadaardige aandoening van de milt is. De klinische symptomen bij een hemangiosaroom in de milt kunnen erg variëren. Zwakte, braken, bleke slijmvliezen, een vergrote buikomvang, positieve undulatie en miltvergroting, en hypovolemische shock (ten gevolge van miltruptuur) zijn de meest voorkomende afwijkingen. De hypovolemische shock is veelal reversibel binnen twaalf uur doordat het bloed weer geresorbeerd wordt vanuit de buikholte. Bij buikpalpatie moet men voorzichtig zijn om bij een miltvergroting door te palperen. Beter kan men dan besluiten nader echografisch onderzoek te doen. Arrythmiën door metastasering naar het hart worden ook vaak gezien. De arhythmie bestaat meestal uit premature ventriculaire contracties, paroxysmale ventriculaire tachycardie of uit ventriculaire tachycardie.

Bij het hemangiosaroom van het rechter atrium kunnen deze arrythmiën eveneens opgemerkt worden. Daarnaast kan ataxie, syncope, verminderde harttonen bij auscultatie door pericardovervulling, en symptomen van een rechter hartfalen optreden. Ook bij het hart is het hemangiosaroom de meest voorkomende maligniteit. De frequentie ligt bijna tien keer zo hoog als de op één na belangrijkste hart-tumor: de harte basis tumor (4).

Hemangiosarcomen in de huid worden onderverdeeld in drie stadia, gebaseerd op hun histologische lokalisatie. Dermale (stadium I) hemangiosarcomen zijn klein, meestal aanwezig in het ventroabdominale gebied of het preputium, en ze zijn

geassocieerd met veel langere overlevingstijden na chirurgie (mediaan 780 dagen) dan de hypodermale (stadium II) en diep musculaire (stadium III) vorm. Deze laatste twee vormen zijn veelal groter, hebben geen anatomische predilectie plaats, en hebben een korte mediane overlevingstijd van respectievelijk 172 en 307 dagen (5). De dermale, superficiële (Figuur 1) is de meest voorkomende vorm (73%). Het zijn vaak donkerrood-gekleurde tumoren die ulcereren. Dit in tegenstelling tot de andere twee vormen, welke bloederige grote massa's onder de cutis vormen, maar niet ulcereren (Figuur 2). Dermale hemangiosarcomen worden vaker gezien bij kortharige honden met een licht gepigmenteerde huid en vooral op de buik (6). Er is dan ook wel een associatie met UV-licht gesuggereerd.

Figuur 1. Dermale, superficiële vorm van een hemangiosaroom waarin duidelijk ulceratie in is opgetreden.



Het metastaseringspatroon van alle hemangiosarcomen is primair hematogeen. Frequente metastaseringsplaatsen zijn lever en longen, alhoewel bij hemangiosarcomen van de milt ook vaak metastasen in de mesenteriale lymfeklieren en het hart worden gevonden.

Macroscopisch kan niet goed een onderscheid gemaakt worden tussen hemangiomen, hemangiosarcomen en hematomen. De diagnose hemangiosaroom wordt dan ook meestal met behulp van een histologische beoordeling van een chirurgisch biopt van de tumor gemaakt. Cytologisch onderzoek van aspiratie-biopen is niet specifiek genoeg. In het verdere diagnostisch opwerken van een hond met een verdenking op een hemangiosaroom zal een röntgenfoto van de longen en een echografisch onderzoek van het abdomen en het hart moeten worden opgenomen. Echter men moet altijd rekening houden met de mogelijkheid van een vals-negatieve uitslag. In een onderzoek bij 77 honden met hemangiosarcomen werd namelijk in 21,7 procent de aanwezigheid van tumorweefsel in de longen gemist en bij 53,1 procent in het hart (7). Long-metastasen kunnen er zowel als solitaire haarden uitzien als een diffuus, miliair patroon geven. Pericard-overvulling is de meest voorkomende afwijking bij het hemangiosaroom van het hart. Echografisch

<sup>1</sup> Europese Specialist Oncologie van Gezelschapsdieren. Departement voor Geneeskunde van Gezelschapsdieren, Faculteit der Diergeneeskunde, Yalelaan 8, Utrecht.

<sup>2</sup> Europese Specialist Chirurgie der Gezelschapsdieren.

<sup>3</sup> Veterinair Specialistisch Centrum De Wageningen.

<sup>4</sup> BENEDOS: Belgisch Nederlands Diergeneeskundig Oncologisch Samenwerkingsverband.

Figuur 2. Groot hemangiosaroom aan de rechter achterpoot gelegen onder de huid.



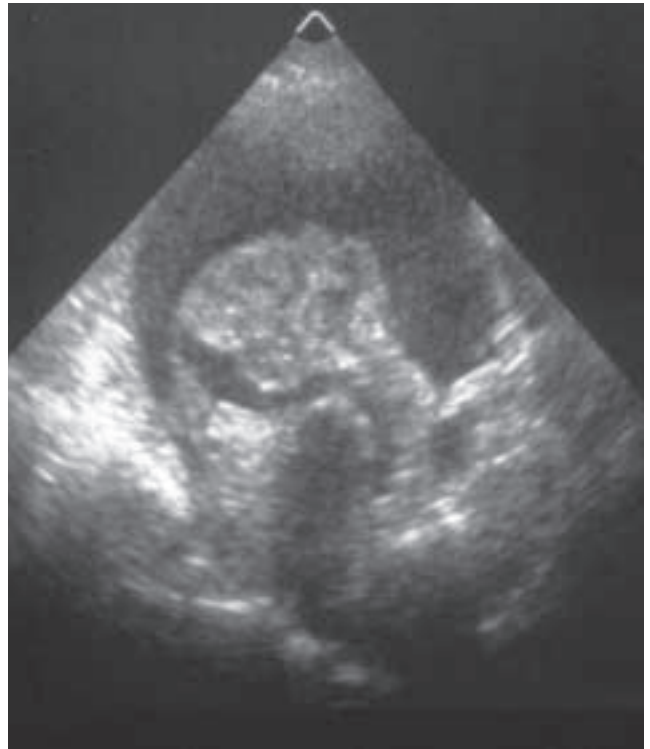
onderzoek moet als gevoeliger worden beschouwd worden dan röntgenfoto's bij het hemangiosaroom van het hart (Figuur 3). Daarnaast verdient echografisch onderzoek ook de voorkeur bij het onderzoek naar metastasen in de buik. Het echografisch beeld van laesies in de lever of milt kan variëren van echoarm tot echorijk (Figuur 4).

Hematologische afwijkingen kunnen altijd een complicerende factor zijn bij hemangiosarcomen, vooral bij die welke uitgaan van de milt. De meest voorkomende problemen zijn diffuse intravasale stolling (DIS) en microangiopathische hemolyse. Bij DIS wordt een combinatie gezien van trombocytopenie, een laag fibrinogeen gehalte, aanwezigheid van fibrinogeen degradatie producten of d-dimeren, en verlenging van één of meerdere stollingstijden. De microangiopathische hemolyse is gekenmerkt door fragmentatie van de erythrocyten en de aanwezigheid van schistocytten, zonder de aanwezigheid van DIS. Deze hematologische afwijkingen vormen een groot probleem wanneer chirurgie wordt overwogen als therapie. Iets meer dan de helft van de honden met een hemangiosaroom heeft een anemie, vaak non-regeneratief van aard. Vooral bij de hemangiosarcomen van de milt wordt dit gezien. De aanwezigheid van kernhoudende erythrocyten werd vaak als kenmerkend beschouwd,

maar dit wordt in minder dan twintig procent van de gevallen gezien (2).

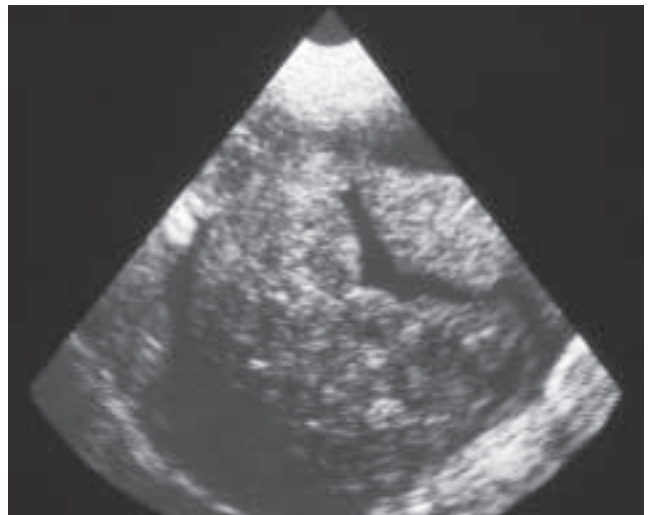
Hemangiosarcomen van de milt zullen in eerste instantie chirurgisch behandeld moeten worden, al is het alleen maar voor het stellen van de diagnose. De overleving na splenectomie is echter gemiddeld erg kort. Mediane overlevingen variëren tussen de 19-65 dagen (2, 8, 9). De waarde van klinische staging is twijfelachtig. In één onderzoek bleek dat honden met een hemangiosaroom van de milt, waarbij tevens een hemoabdomen aanwezig was, een mediane over-

Figuur 3. Echobeeld van een hemangiosaroom van het rechter harte-oor. Behalve de pericard overvulling (donker gekleurd deel bovenin) is daaronder duidelijk een grote tumor te zien. (Foto Dr. S.A.E.B. Boroffka).



Figuur 4. Echobeeld van hemangiosaroom metastasen in de lever. Diffuus verspreid komen echoarme en echorijke haarden voor. Rondom de lever zijn de donkere gebieden zichtbaar die ascites aanduiden.

(Foto Dr. S.A.E.B. Boroffka).



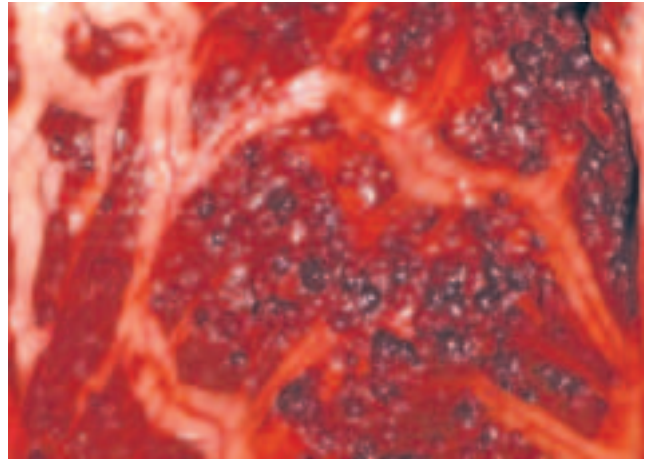
leving van zeventien dagen hadden, terwijl honden zonder hemoabdomen een mediane overleving van 121 dagen hadden (8). In later onderzoek kon dit echter niet worden bevestigd (2, 9). Omdat de diagnose tijdens de operatie zelden bevestigd kan worden, en er een redelijke kans bestaat dat het geen hemangiosaroom is, wordt vanwege het levensreddende aspect aangeraden bloedende en niet-bloedende milttumoren altijd te verwijderen. Zelfs het voorkomen van verdachte metastasen op het peritoneum (Figuur 5) is niet bewijzend voor een hemangiosaroom. Na een miltbloeding kunnen er immers ook miltpartikeltjes op het peritoneum aanwezig zijn. Slechts duidelijk bloedende haarden in de lever bij een sterke verdenking op hemangiosaroom van de milt kan aanleiding zijn om tot euthanasie over te gaan.

Dermale hemangiosarcomen kunnen goed met alleen chirurgie worden behandeld, zoals reeds eerder vermeld. Bij hemangiosarcomen in de hypodermis is de prognose veel slechter en moet een adjuvant-therapie met cytostatica worden overwogen. Het histologie rapport is bij deze beslissing dus erg belangrijk (5). In een recente publicatie over de chirurgische behandeling van hemangiosarcomen in het rechter atrium door middel van pericard resectie en tumor verwijdering bij vijftien honden, werd een mediane overleving van 42 dagen gezien (15). Ervaring met chirurgie van hemangiosarcomen op andere plaatsen is beperkt en er zijn nauwelijks betrouwbare gegevens over de prognose beschikbaar.

Doordat het hemangiosaroom makkelijk metastaseert en de overleving met chirurgie over het algemeen slecht is, zijn diverse adjuvant-therapie- mogelijkheden uitgeprobeerd. Immunotherapie, waarbij een bacterieel vaccin met chemotherapie werd gecombineerd, leverde slechts marginale verbetering van de overlevingstijden op (96-117 dagen) (2). Ook in liposomen ingekapseld MTP-PE, een synthetisch component van de bacteriewand dat macrofagen aanzet tot specifieke antitumor activiteit, is met enig effect uitgeprobeerd. Deze stof is echter niet voor de veterinaire markt beschikbaar. De meeste successen zijn nog met chemotherapie behaald. Sorenmo *et al.* behandelde honden met hemangiosarcomen van de milt, na splenectomie, met een combinatiekuur met doxorubicine (30 mg/m<sup>2</sup> elke drie weken) en cyclofosfamide (50-75 mg/m<sup>2</sup> gedurende drie dagen, elke drie weken). Hiermee werd een mediane overleving van ongeveer een half jaar behaald (11). Vergelijkbare resultaten werden gezien bij een behandeling met doxorubicine (30 mg/m<sup>2</sup>), vincristine (0.75 mg/m<sup>2</sup>) en cyclofosfamide (100-150 mg/m<sup>2</sup>), het zogenaamde VAC-protocol (12). Hierbij werden echter de volgende toxische bijwerkingen gezien: hemorrhagische gastroenteritis, koorts, sepsis en anorexie. Ook neutropenie en doxorubicine-gerelateerde cardiotoxiciteit werden opgemerkt. Sommige cardiotoxiciteiten werden reeds ver voor de als kritisch voorgestelde cumulatieve grens van 240 mg/m<sup>2</sup> gezien. Over het algemeen wordt tegenwoordig de toevoeging van vincristine en/of cyclofosfamide aan een protocol met doxorubicine als weinig zinvol beschouwd. Ook bij hemangiosarcomen in het rechter atrium heeft een adjuvant chemotherapie behandeling na chirurgische verwijdering van de tumor een significant langere overleving tot gevolg (mediaan 175 dagen versus 42 dagen met alleen chirurgie) (15).

De waarde van compleet nieuw soort therapieën met bijvoorbeeld angiogenese-remmers moet nog worden geëvalueerd. Honden met een hemangiosaroom bleken een verhoogde concentratie Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Figuur 5. Hemangiosaroom-metastasen in peritoneum.



te hebben (13). Deze groeifactor is verantwoordelijk voor de angiogenese en de toename van mitose activiteit en vasculaire permeabiliteit, en dus tumor groei bevorderend. Alhoewel de eerste studies bij muizen met een experimentele genterapie met een VEGF remmer succesvol waren, kon een behandeling met chemotherapie samen met de angiogenese remmer minocycline niet tot verbetering van resultaten leiden (14).

#### Referenties

1. Priester WA, and McKay FW. The occurrence of tumors in domestic animals. In: NCI Monograph 54, NIH Publication no 80-2046, 1980; 167.
2. Brown NO, Patnaik AK, and MacEwen EG. Canine hemangiosarcoma: Retrospective analysis of 104 cases. J Am Vet Med Assoc 1985; 186: 56-58.
3. Spangler WL, and Kass PH. Pathologic factors affecting postsplenectomy survival in dogs. J Vet Intern Med 1997; 11: 166-171.
4. Ware WA, and Hopper DL. Cardiac tumors in dogs: 1982-1995. J Vet Intern Med 1999; 13: 95-103.
5. Ward H, Fox LE, Calderwood-Mays MB, Hammer AS, and Couto CG. Cutaneous hemangiosarcoma in 25 dogs: A retrospective study. J Vet Intern Med 1994; 8: 345-348.
6. Hargis AM, Ihrke PJ, Spangler WL, and Stannard AA. A retrospective clinicopathologic study of 212 dogs with cutaneous hemangiomas and hemangiosarcomas. Vet Pathol 1992; 29: 316-328.
7. Holt D, Winkle T van, Schelling C, and Prymak C. Correlation between thoracic radiographs and post-mortem findings in dogs with hemangiosarcoma: 77 cases (1984-1989). J Am Vet Med Assoc 1992; 200: 1535-1539.
8. Prymak C, McKee LJ, Goldschmidt MH, and Glickman LT. Epidemiologic, clinic, pathologic, and prognostic characteristics of splenic hemangiosarcoma and splenic hematoma in dogs: 217 cases (1985). J Am Vet Med Assoc 1988; 193: 706-712.
9. Johnson KA, Powers BE, Withrow SJ, Sheetz MJ, Curtis CR, and Wrigley RH. Splenomegaly in dogs: predictors of neoplasia and survival after splenectomy. J Vet Intern Med 1989; 3: 160-166.
10. Vail D, MacEwen EG, Kurzman ID, Dubielzig RR, Helfland SC, Kisseberth WC, London CA, Obradovich JE, Madewell BR, Rodriguez CO, Fidel J, Susaneck S, and Rosenberg M. Liposome-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine adjuvant immunotherapy for splenic hemangiosarcoma in the dog: A randomized multi-institutional clinical trial. Clin Cancer Res 1995; 1: 1165-1170.
11. Sorenmo KU, Jeglum KA, and Helfland SC. Chemotherapy of canine hemangiosarcoma with doxorubicin and cyclophosphamide. J Vet Intern Med 1993; 7: 370-376.
12. Hammer AS, Couto CG, Filippi J, Getzy D, and Shank K. Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma. J Vet Intern Med 1991; 5: 160-166.
13. Clifford CA, Hughes D, Beal MW, Mackin AJ, Henry CJ, Shofer FS, and Sorenmo KU. Plasma vascular endothelial growth factor concentrations in healthy dogs and dogs with hemangiosarcoma. J Vet Intern Med 2001; 15: 131-135.

14. Sorenmo K, Duda L, Barber L, Cronin K, Sammarco C, Usborne A, Goldschmidt M, and Shofer F. Canine hemangiosarcoma treated with standard chemotherapy and minocycline. *J Vet Intern Med* 2000; 14: 395-8.
15. Weisse C, Soares N, Beal MW, Steffey MA, Drobatz KJ, and Henry CJ. Survival times in dogs with right atrial hemangiosarcoma treated by means of surgical resection with or without adjuvant chemotherapy: 23 cases (1986-2000). *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 575-579.