

# 一例金毛猎犬肝脏组织细胞肉瘤的多模态诊疗与长期生存分析

向小松<sup>1\*</sup>, 刘 洋<sup>1</sup>, 耿丹丹<sup>2#</sup>, 王思思<sup>2</sup>, 董文亚<sup>2</sup>, 庄 皓<sup>3</sup>

<sup>1</sup>上海小王子宠物医院周东路分院, 上海

<sup>2</sup>上海每诺家宠物医院, 上海

<sup>3</sup>华中农业大学动物医学院, 湖北 武汉

收稿日期: 2025年7月22日; 录用日期: 2025年9月20日; 发布日期: 2025年9月28日

## 摘 要

**目的(Objective):** 探讨多模态诊疗策略对犬原发性肝脏组织细胞肉瘤(HHS)的诊疗价值及生存获益。方法(Methods): 报告一例14岁雄性绝育金毛猎犬病例。通过体格检查、实验室检查(血常规、生化、CRP)、多模态影像学(X线、超声、超声造影CEUS、磁共振MRI)、细胞学及组织病理学确诊为原发性HHS。先行肿瘤细胞减灭术(减瘤率 > 85%), 术后14天启动口服酪氨酸激酶抑制剂帕唑帕尼(3 mg/kg, Q24H)以抑制血管生成, 术后第14天加用多柔比星化疗(30 mg/m<sup>2</sup>, Q3W, 共5周期)。不良反应监测方案: 化疗前/后48小时全血细胞计数(骨髓抑制); 血压测量(Q2W); 尿蛋白肌酐比(UPCR, Q4W); 肝功能(ALT/ALP, Q4W); 心脏超声(每2周期)。结果(Results): 患犬呈现食欲废绝、咳嗽、脓血性鼻涕及腹部肿块。实验室检查提示贫血、肝损伤及炎症。CEUS显示肝脏占位动脉期环状高增强, 门脉期快速廓清(>40%/min, “快进快出”模式)。MRI显示T1WI稍低信号、T2WI/STIR中高信号、DWI高信号(弥散受限), 动态增强呈“快进快出”。细胞学及组织病理学确诊为恶性组织细胞肉瘤。术后联合治疗耐受性良好, 未出现严重高血压(收缩压 < 160 mmHg)、蛋白尿(UPCR < 0.5)或肝毒性。确诊后总生存期(OS)达456天。确诊后15个月并发鼻腔鳞状上皮癌, 最终实施安乐死。结论(Conclusion): 本例表明, 手术减瘤联合多柔比星化疗及帕唑帕尼靶向治疗的多模式方案, 可能显著延长犬HHS生存期(较文献报道多柔比星单药方案中位生存期(169天)提升268%)。多模态影像(CEUS, MRI)对HHS的术前诊断和评估具有重要价值。老年犬肿瘤管理中需警惕化疗相关继发癌变风险。

## 关键词

肝脏组织细胞肉瘤, 犬, 超声造影, 磁共振成像, 帕唑帕尼, 长期生存, 多模式治疗

\*第一作者。

#通讯作者。

# Multimodal Diagnosis, Treatment and Long-Term Survival Analysis of a Primary Hepatic Histiocytic Sarcoma in a Golden Retriever

Xiaosong Xiang<sup>1\*</sup>, Yang Liu<sup>1</sup>, Dandan Geng<sup>2#</sup>, Sisi Wang<sup>2</sup>, Wenya Dong<sup>2</sup>, Hao Zhuang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zhou East Road Branch, Shanghai Little Prince Animal Hospital, Shanghai

<sup>2</sup>Shanghai Meiao Animal Hospital, Shanghai

<sup>3</sup>School of Animal Medicine, Huazhong Agricultural University, Wuhan Hubei

Received: July 22, 2025; accepted: September 20, 2025; published: September 28, 2025

## Abstract

**Objective:** To evaluate the diagnostic value and survival benefits of a multimodal strategy for canine primary hepatic histiocytic sarcoma (HHS). **Methods:** A 14-year-old castrated male Golden Retriever was diagnosed with primary HHS via physical examination, laboratory tests (CBC, serum biochemistry, CRP), multimodal imaging (radiography, ultrasonography, contrast-enhanced ultrasonography [CEUS], magnetic resonance imaging [MRI]), cytology, and histopathology. The treatment protocol was designed based on cytoreductive enhancement theory: Cytoreductive surgery (>85% cytoreduction rate) was performed first, followed by oral pazopanib (tyrosine kinase inhibitor; 3 mg/kg, Q24H) initiated on postoperative day 14 to inhibit angiogenesis. Doxorubicin chemotherapy (30 mg/m<sup>2</sup>, Q3W, 5 cycles) commenced on postoperative day 14. Adverse event monitoring included: CBC 48 h pre/post-chemotherapy (myelosuppression); blood pressure Q2W; UPCR (urine protein-to-creatinine ratio) Q4W; hepatic enzymes (ALT/ALKP) Q4W; echocardiography every 2 cycles. **Results:** The dog presented with anorexia, cough, purulent/bloody nasal discharge, and an abdominal mass. Laboratory findings revealed anemia, hepatic injury, and inflammation. CEUS showed ring-like hyperenhancement in the arterial phase and rapid washout (>40%/min, “wash-in/wash-out” pattern) in the portal phase. MRI demonstrated: hypointense T1WI, hyperintense T2WI/STIR, restricted diffusion on DWI, and dynamic “wash-in/wash-out” enhancement. Cytology/histopathology confirmed malignant HS. The combined therapy was well-tolerated without significant hypertension (SBP < 160 mmHg), proteinuria (UPCR < 0.5), or hepatotoxicity. Overall survival (OS) was 456 days. Nasal squamous cell carcinoma developed at 15 months post-diagnosis, leading to euthanasia. **Conclusion:** Cytoreductive surgery combined with doxorubicin and pazopanib significantly prolonged survival in canine HHS (268% increase versus literature-reported median survival of 169 days with doxorubicin monotherapy). Multimodal imaging (CEUS, MRI) provides critical preoperative diagnostic and staging information. Vigilance for chemotherapy-associated secondary carcinogenesis is essential in geriatric canine oncology.

## Keywords

Hepatic Histiocytic Sarcoma, Canine, Contrast-Enhanced Ultrasonography, Magnetic Resonance Imaging, Pazopanib, Long-Term Survival, Multimodal Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.  
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).  
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



1. 引言

犬组织细胞肉瘤(Histiocytic Sarcoma, HS)是一种起源于树突状细胞的具有高度侵袭性恶性肿瘤，可累及多个器官系统，其中肝脏是常见的受累部位之一[1]。犬的肝脏组织细胞肉瘤生物学行为具有高度侵袭性，早期转移倾向显著。尽管犬原发性肝脏肿瘤整体发病率较低(占所有肿瘤不足 1%)，金毛猎犬 HS 标准化发病率 0.8% (95% CI: 0.5~1.1)，显著高于全犬种的 0.2% (P < 0.01) [2]，且 67%发生于内脏器官[3]。组织细胞肉瘤因其恶性程度高、预后差而备受关注。研究表明，未治疗或仅对症治疗的所有类型的 HS 患犬，其中位生存时间为 12 天，采用化疗加手术治疗的犬的中位生存时间则为 85 天[4]，但犬原发肝脏组织细胞肉瘤的中位生存期缺乏直接文献数据。完全手术切除肿瘤或可延长患犬无病生存期，但常因肿瘤位置及多灶性受限。酪氨酸激酶抑制剂(如帕唑帕尼)在人类肉瘤治疗中取得进展，但其在犬 HS/HHS 中的应用数据极为有限[5] [6]。本文报告一例采用肿瘤减灭术联合多柔比星化疗及帕唑帕尼靶向治疗的犬 HHS 病例，获得显著延长的生存期(456 天)，旨在探讨多模式治疗的潜在价值及临床注意事项。

2. 病例情况

2.1. 基础病史

14 岁雄性绝育金毛猎犬，体重 35 kg，定期免疫驱虫。2023 年 6 月就诊，主诉：近 4 天食欲废绝……近 1 月频繁打喷嚏伴黄色脓性带血丝鼻分泌物。初诊时鼻腔症状归因于继发感染(细菌培养未进行)，但需警惕潜在肿瘤可能(详见讨论)；自行使用多西环素、氨茶碱、辅酶 Q10 无效。

2.2. 临床表现

精神沉郁，鼻镜干燥，双侧鼻腔大量脓性分泌物。人工诱咳阳性。双侧下颌淋巴结轻度肿大(约 3×3 cm)。前腹区触及质硬、不规则、触诊敏感团块。胸腰椎及腰荐椎按压敏感。双侧后肢肌肉轻度萎缩。体温 38.0℃，呼吸频率 40 次/分，心率 130 次/分，BCS 3/9。CRT > 3 秒。

2.3. 实验室检查

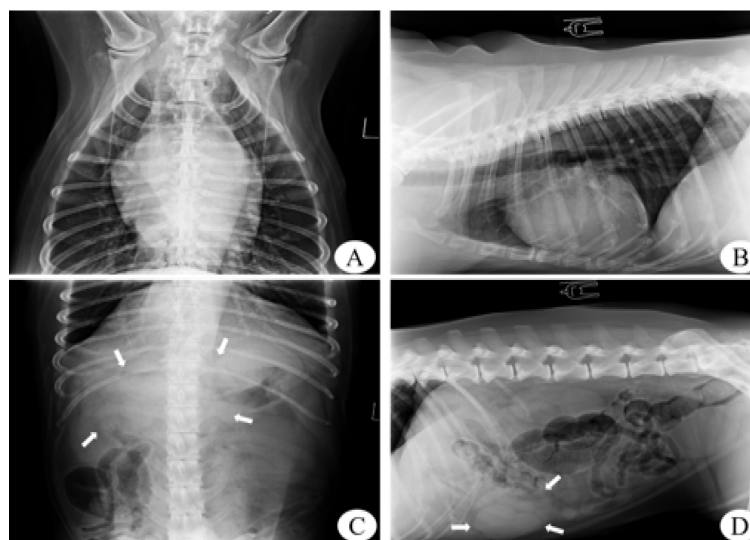
Table 1. Abnormal blood test results of the dog  
表 1. 患犬血液检测异常指标

| 异常指标                       | 测量值      | 参考范围       |
|----------------------------|----------|------------|
| RBC (×10 <sup>12</sup> /L) | 4.80 ↓   | 5.65~8.87  |
| HGB (g/dL)                 | 11.9 ↓   | 12.0~18.0  |
| HCT (%)                    | 32.6 ↓   | 37.3~61.7  |
| AST (U/L)                  | 91.33 ↑  | 0~48       |
| ALT (U/L)                  | 246.98 ↑ | 10.0~125.0 |
| ALKP (U/L)                 | 916.03 ↑ | 23.0~212.0 |
| CRP (mg/L)                 | 33.39 ↑  | <10        |

使用六分类血液分析仪、生化分析仪、荧光免疫分析仪等进行检测。项目包括：血常规、17项血清生化套组及补充项(Mg, CK, 果糖胺, SDMA, AST, 胆汁酸, NH<sub>3</sub>)、急性C反应蛋白(CRP)、甲状腺功能五项、心肌标志物两项、凝血功能、血气、犬胰腺脂肪酶。尿液进行试纸条及沉渣检查。血常规提示贫血(RBC, HGB, HCT降低)。血清生化显示肝酶显著升高(ALT, AST, ALKP)。CRP显著升高提示炎症反应。具体异常指标见表1。

## 2.4. 影像学检查

X线片(图1): 拍摄腹部(腹背位、左侧位)及胸部X线片, 可见肝区软组织密度占位团块, 胸腔未见明显转移灶影像。



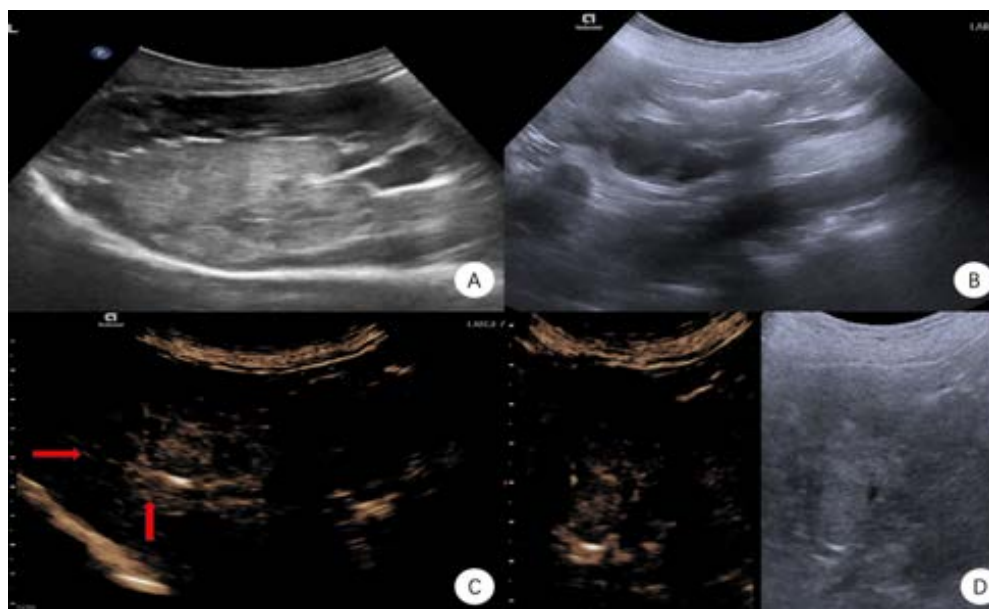
**Figure 1.** Abdominal X-ray of the dog A, C: Left lateral view; B, D: Dorsoventral view; Arrows: The boundary of the tumor  
**图 1.** 患犬腹部 X 线片 A、C: 左侧位; B、D: 腹背位; 箭头: 肿瘤边界

### 腹部超声(图 2)

进行腹部常规超声及超声造影(CEUS), 扫查可见患犬肝脏内脉管欠清, 肝脏实质回声明显不均, 左外肝叶及右内叶实质内可见多发混合回声占位团块, 团块大小 2.8~6.3 cm 不等, CDFI 下可见明显血流信号。上腹部后腔静脉旁可见多个圆形无回声组织结构, 腹腔淋巴结未见明显异常。肝脏团块超声造影(CEUS), 对患犬静脉注射声诺维(SonoVue®微泡造影剂), 增强微小病灶和评估血流动力学异常, 动脉期环状高增强, 动脉期 8 s 达峰, 峰值强度较肝实质高 2.3 倍(符合富血供恶性肿瘤特征); 门脉/延迟期低增强, 门脉期 28 s 廓清(廓清速率 > 40%/min)。此表现与人类肝癌及文献推测的犬 HHS 表现相符, 强烈提示恶性(尤其是富血供肿瘤如 HHS)。后腔静脉旁无回声结构在动脉期、门脉期及延迟期外部内部均无增强, 考虑为后腔静脉旁囊肿。

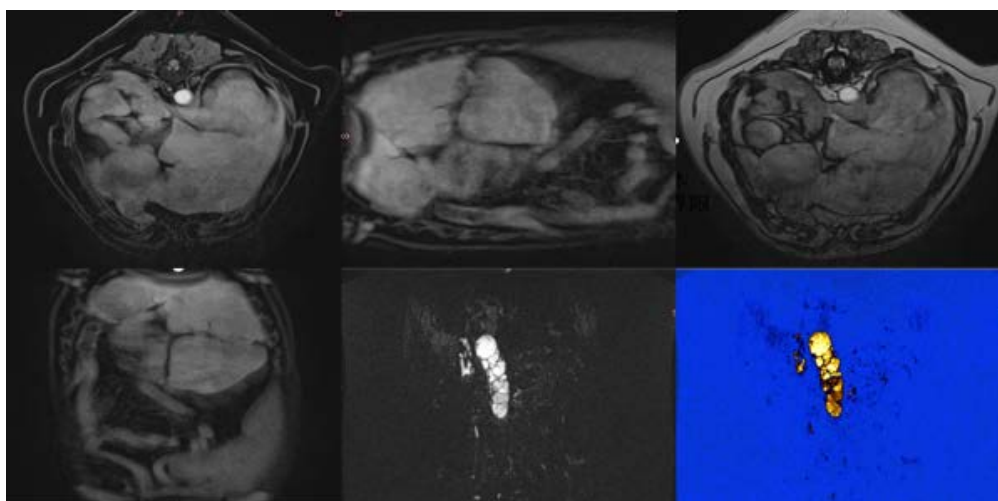
### 磁共振成像(MRI) (图 3)

使用 1.5T 超导磁共振扫描仪。序列包括: 平扫(T1WI, T2WI, STIR, DWI)及动态增强扫描(DCE-MRI, 静脉注射钆贝葡胺 0.1 mmol/kg), 观察动脉期、门脉期及延迟期强化特点。平扫序列: 肝脏占位病变在 T1WI 呈不均匀稍低信号, T2WI/STIR 呈中高信号, DWI 呈明显高信号, 提示弥散受限。动态增强扫描(静脉注射钆贝葡胺 0.1 mmol/kg), 动脉期: 病灶边缘结节样强化, 门脉期: 向心性填充不完全, 延迟期: 廓清明显, 呈“快进快出”模式。磁共振成像(MRI) (图 3)。



**Figure 2.** Abdominal ultrasonographic and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) findings A: Heterogeneous hepatic parenchyma with mixed-echoic masses (arrows); B: Multiple anechoic cystic structures adjacent to the caudal vena cava (arrows); C: CEUS arterial phase demonstrating peripheral rim enhancement and feeding vessels (red arrow) within the hepatic mass; D: CEUS portal venous phase (25~35 s post-injection) showing extensive hypo enhancement in the mass in-terior (red arrow)

**图 2.** 患犬腹部超声及超声造影 A: 肝脏实质回声不均, 可见混合回声团块(箭头); B: 后腔静脉旁可见多个无回声囊性结构(箭头); C: 肝脏团块造影(动脉期)示肿物周边环状强化及滋养血管(红箭头); D: 肝脏团块造影(门脉期), 内部大范围造影低增强(红箭头)



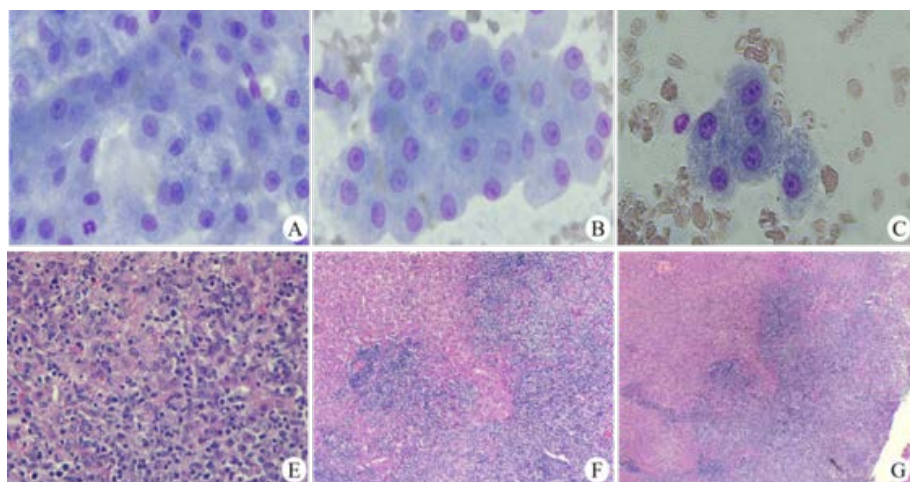
**Figure 3.** MRI findings of the hepatic mass, Hepatic mass: Heterogeneous hypointense on T1WI; hyperintense on T2WI/STIR; markedly hyperintense on DWI, suggesting restricted diffusion. Dynamic enhancement showed a “wash-in/wash-out” pattern

**图 3.** 患犬肝脏 MRI 表现肝脏占位病变: T1WI 呈不均匀稍低信号; T2WI/STIR 呈中高信号; DWI 呈明显高信号, 提示弥散受限。动态增强呈“快进快出”模式

## 2.5. 肝脏肿物细胞学检查与组织病理学检查

### 2.5.1. 细针穿刺细胞学检查

吉姆萨染色镜下(图 4)可见弥漫性增生的多形性大细胞, 胞质富含微空泡, 核大深染、偏位、形态不规则, 核仁明显畸形, 可见多核细胞。提示组织细胞源性恶性肿瘤。



**Figure 4.** Liver mass cytology (Giemsa stain, A、B、C: ×400) and histopathology (H&E stain, D、E、F: ×40, ×200 )  
**图 4.** 肝脏肿瘤细胞学(基姆萨染色, A、B、C: ×400), 组织病理学(HE 染色, D、E、F: ×40, ×200)

### 2.5.2. 活检组织病理学

苏木精-伊红染色镜下(图 4)观察肝脏实质内见弥漫性、无包膜肿瘤细胞浸润, 排列呈片状。肿瘤细胞圆形至多角形, 大小不一, 胞界不清, 胞质丰富嗜伊红, 核大呈多形性, 核仁明显, 可见核分裂象及双核细胞。周围肝组织见空泡样变性。结合免疫组化(CD18+, MHC II+)确诊为原发性肝脏恶性组织细胞肉瘤。临床分期: T2N0M0。

## 2.6. 论诊断、治疗与预后

### 2.6.1. 临床诊断

影像学检查包括超声、X 线片及磁共振显示肝脏为唯一病灶器官, 未发现其他器官(如脾、肺、淋巴结)的肿瘤, 基于组织病理学及免疫组化确诊为原发性肝脏恶性组织细胞肉瘤。犬肝脏组织细胞肉瘤的发病机制尚不明确, 目前也尚无专用的标准化分期系统及标准化治疗方案, 参考改良版 WHO 犬软组织肉瘤 TNM 分期标准(Owen, 1980): T2 (肿瘤直径 > 5 cm), N0 (无区域淋巴结转移), M0 (无远处转移) [7]。该犬诊断为原发性肝脏恶性组织细胞肉瘤, 临床 2 期(T2N0M0)。

### 2.6.2. 手术治疗



**Figure 5.** Intraoperative photograph of the liver mass (A, C) and paracaval cyst near the posterior vena cava (B)  
**图 5.** 肝脏肿瘤(A, C)及后腔静脉旁囊肿(B)手术

行开腹探查及肝脏肿瘤减容术。术前预吸氧 30 min, 术前 30 min 皮下注射酚磺乙胺(10 mg/kg)、美洛昔康(0.1 mg/kg)、氨苄西林(25 mg/kg)。麻醉诱导: 静脉注射右美托咪定(2 μg/kg)联合丙泊酚(3 mg/kg);

维持：吸入七氟烷(3.5%)维持，保温垫保温。术中监护包括经食道超声心动图(TEE)、心电图、血氧饱和度、血压及体温。术中超声引导下切除肝右外叶主要占位团块，目标减瘤率 >85%，切缘距病灶 >2 cm (见图 5)。术中对肝脏切缘取样进行细菌培养及药敏试验。

### 2.6.3. 治疗过程与转归

手术顺利，减瘤率约 85%。肝脏切缘细菌培养检出耐药性葡萄球菌，根据药敏结果选用敏感抗生素治疗。术后第 7 天开始帕唑帕尼治疗(3 mg/kg，一天一次)。治疗期间血压(收缩压 < 160 mmHg)、UPCR (<0.5)及肝功能指标均维持在正常范围，未出现药物相关不良反应。术后第 14 天开始多柔比星化疗(30 mg/m<sup>2</sup>，三周一次)，共完成 5 周期(累计 150 mg/m<sup>2</sup>)。化疗期间给予马罗匹坦预防呕吐及辅酶 Q10 保护心脏，骨髓抑制轻微(I~II 级)，未出现心脏毒性迹象(每 6 周一次心脏超声监测)。患犬精神食欲逐渐恢复，生活质量良好。确诊后生存至第 456 天(约 15 个月)时，因新发鼻腔鳞状上皮癌伴鼻甲骨溶解，畜主选择安乐死。尸检确认肝脏局部复发，无广泛转移。

## 3. 临床讨论

犬 HHS 是一种罕见但侵袭性极强的肝脏恶性肿瘤，预后普遍不良[1] [3]。本例通过多模态影像学(X 线，US，CEUS，MRI)结合细胞学及组织病理学(含免疫组化)得以确诊。影像学特征，特别是 CEUS 的“快进快出”模式[8]及 MRI 的弥散受限与“快进快出”强化模式[9]，与人类及推测的犬 HHS 表现相符，为术前诊断及评估提供了关键信息，强调了其在提高诊断准确性及手术规划中的协同价值[10] [11]。

传统认为犬 HS (包括 HHS)对化疗反应有限，生存期短。单纯手术或化疗的中位生存期文献报道多在 85~169 天[4] [5]。本例采用多模式治疗方案(减瘤手术 + 多柔比星 + 帕唑帕尼)，获得 456 天的超长生存期，显著优于文献报道的单纯多柔比星治疗 HHS 犬的中位生存期(169 天) [4]，提升率达 268%。其可能机制包括：(1) 手术显著降低肿瘤负荷(减瘤率 >85%)，可能达到化疗增效阈值[12]；(2) 多柔比星直接杀伤肿瘤细胞；(3) 帕唑帕尼靶向抑制 VEGFR/PDGFR 通路(犬 VEGFR-2 同源性达 92%)，帕唑帕尼靶向抑制 VEGFR/PDGFR 通路(犬 VEGFR-2 同源性达 92%) [13]，可能通过血管正常化(vascular normalization)改善肿瘤灌注[13]，提高多柔比星在肿瘤组织内的浓度和分布[14]。三者协同可能阻断了“肿瘤干细胞 - 血管生成 - 免疫逃逸”的恶性循环。

帕唑帕尼(3 mg/kg, Q24H)在本病例中耐受性良好，未出现预期的高血压、蛋白尿或肝毒性。这与犬药代动力学研究显示的该剂量下有效抑制 VEGFR-2 磷酸化且安全性可控的结果一致[13]。本病例首次报道了帕唑帕尼联合蒽环类药物(多柔比星)治疗犬 HHS 的临床应用及生存获益，为未来治疗提供了新思路。

本病例初诊时存在脓血性鼻分泌物，当时考虑为继发性细菌感染(因抗生素部分有效且影像学未见鼻腔占位)。然而最终继发鼻腔鳞癌提示两种可能：(1) 初诊时已存在亚临床肿瘤灶，但 X 线/MRI 分辨率不足致漏诊；(2) 多柔比星诱导的 DNA 损伤加速了老年犬上皮癌变。鉴于金毛猎犬易发组织细胞肉瘤而非上皮癌[2]，且鼻腔鳞癌潜伏期常 >1 年，更支持治疗相关继发癌变假说。未来建议对不明原因鼻症状患犬行鼻腔 CT 或内镜检查以排除隐匿肿瘤。值得警惕的是，患犬在确诊后 15 个月(多柔比星累计剂量 150 mg/m<sup>2</sup>)继发鼻腔鳞状上皮癌。多柔比星作为蒽环类药物可诱导 DNA 损伤(如 TP53 突变) [14]，老年犬自身 DNA 修复能力下降(如端粒缩短) [15]，符合“二次打击”理论。这提示在老年犬长期肿瘤管理，尤其是使用具有遗传毒性的化疗药物时，需高度关注继发恶性肿瘤的风险。未来研究可探索监测血清 ctDNA 中 TP53/KRAS 等驱动基因突变以早期预警。

## 4. 结论

本病例报告展示了一例采用多模态诊疗(CEUS，MRI，病理)确诊并接受多模式治疗(减瘤手术 + 多

柔比星 + 帕唑帕尼)的犬原发性肝脏组织细胞肉瘤, 获得了 456 天的显著延长生存期。结果表明, 这种联合方案可能是改善犬 HHS 预后的有效策略, 帕唑帕尼的加入可能通过抑制血管生成等机制增强了化疗效果。多模态影像学在 HHS 的精准诊断和术前评估中具有重要价值[8]-[11]。同时, 该病例警示了老年犬长期肿瘤管理中, 尤其是使用细胞毒性药物治疗后, 继发恶性肿瘤的潜在风险, 强调需在延长生存期与治疗相关风险之间进行权衡。

## 致 谢

感谢本院团队在病例诊断和治疗过程中提供的专业支持。感谢畜主对患犬的精心照料和对治疗方案的配合。

## 参考文献

- [1] Moore, P.F. (2014) A Review of Histiocytic Diseases of Dogs and Cats. *Veterinary Pathology*, **51**, 167-184. <https://doi.org/10.1177/0300985813510413>
- [2] Kennedy, K., Thomas, R. and Breen, M. (2016) Canine Histiocytic Malignancies—Challenges and Opportunities. *Veterinary Sciences*, **3**, Article 2. <https://doi.org/10.3390/vetsci3010002>
- [3] Affolter, V.K. and Moore, P.F. (2002) Localized and Disseminated Histiocytic Sarcoma of Dendritic Cell Origin in Dogs. *Veterinary Pathology*, **39**, 74-83. <https://doi.org/10.1354/vp.39-1-74>
- [4] Doka, R.M., Suter, S.E., Mastromauro, M.L., Bennett, A.L. and Hess, P.R. (2022) Doxorubicin for Treatment of Histiocytic Sarcoma in Dogs: 31 Cases (2003-2017). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **260**, 1827-1833. <https://doi.org/10.2460/javma.21.11.0498>
- [5] Latifi, M., Tuohy, J.L., Coutermarsh-Ott, S.L., Klahn, S.L., Leeper, H. and Dervisis, N. (2020) Clinical Outcomes in Dogs with Localized Splenic Histiocytic Sarcoma Treated with Splenectomy with or without Adjuvant Chemotherapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **34**, 2645-2650. <https://doi.org/10.1111/jvim.15910>
- [6] Gomez, N.U., Rossi, F., Rademacher, N., et al. (2021) Contrast-Enhanced Ultrasound of Canine Hepatic Tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **62**, 298-306.
- [7] Owen, L.N. (1980) TNM Classification of Tumors in Domestic Animals. WHO.
- [8] Kato, Y., Murakami, M., Hoshino, Y., et al. (2020) MRI Characteristics of Canine Histiocytic Sarcoma. *Journal of Veterinary Medical Science*, **82**, 589-595.
- [9] Lamb, C.R., Ciasca, T.C., Mantis, P., et al. (2016) MRI Features of Primary Hepatic Tumors in Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **57**, 362-371.
- [10] Giori, L., Caleri, E., Faverzani, S., et al. (2021) Contrast-Enhanced Ultrasonography vs Magnetic Resonance for Focal Liver Lesions. *Frontiers in Veterinary Science*, **8**, Article 689543.
- [11] Safai Zadeh, E., Dietrich, C.F., Dong, Y., et al. (2023) WFUMB CEUS Guidelines: Rare Malignant Mesenchymal Liver Lesions. *Med Ultrasonogram*, **25**, 456-467.
- [12] London, C.A., Malpas, P.B., Wood-Follis, S.L., et al. (2012) Multi-Center, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Study of Oral Toleranib Phosphate for Recurrent Osteosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, **11**, 306-315.
- [13] Marconato, L., Sabattini, S., Marisi, G., et al. (2023) Multi-Target Tyrosine Kinase Inhibitor in Canine Histiocytic Sarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, **21**, 123-131.
- [14] Fowles, J.S., Dawn, M. and Cicking, D. (2020) Doxorubicin Induces TP53 Mutations in Canine Cancers. *Veterinary and Comparative Oncology*, **18**, 315-323.
- [15] Pang, L.Y. and Argyle, D.J. (2023) Telomere Shortening and DNA Damage in Aged Dogs with Cancer. *The Veterinary Journal*, **291**, Article ID: 105919.