

Tumores del aparato reproductor femenino en caninos y felinos (ovario y utero)



Hermo, G.A. (1) | Rimavicius F. (2) | Gonzalez D. (2)



(1) Laboratorio de Fisiología Reproductiva, Cátedra de Fisiología, Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. CONICET. ghermo@unq.edu.ar
(2) Profesional Independiente www.oncoveterinaria.com.ar

TUMOR DE OVARIO

INCIDENCIA

Los tumores ováricos no son muy comunes en caninos y felinos. Su verdadera prevalencia es desconocida dado a que los reportes en la literatura se basan ampliamente en datos de autopsias. Es probable que su incidencia sea algo mayor debido a los casos subdiagnosticados. Sin embargo, el reporte en la incidencia en las hembras caninas es aproximadamente del 6,25 % (Dow, 1960), abarcando el 0,5-1,2% de todos los tumores caninos (Cotchin, 1961; Hayes y Harvey, 1979). La tasa de incidencia en los felinos varía entre 0,7 a 3%.

Esta baja tasa en ambas especies, es indudablemente basada en que un largo segmento de la población canina y felina que ya fueron castradas a una edad temprana, por lo cual en los animales enteros es de esperar que sea algo mayor.

Los tumores epiteliales han sido reportados en caninos entre los 4 a 15 años de edad, con un promedio de 10 años (Cotchin, 1961; Patnaik y col., 1987). Los tumores de las células de la granulosa han sido reportados en caninos de entre 14 meses y los 16 años de edad (Anderson, 1986; Cotchin, 1961; Herron, 1983; Patnaik y col., 1987). En un estudio de trece perras con tumores de células de la granulosa, estas fueron nulípara. Los teratomas han sido reportados en caninos de 20 meses a 9 años de edad en el cual

la mayoría de los animales tenía menos de 6 años (Greenlee y Patnaik, 1976; Jersen y Knapp, 1987; Patnaik y col., 1987; Wilson y col., 1985).

Los tumores de ovarios en felinos han sido reportados desde la edad de 2 meses hasta los 20 años, con un promedio de 6,7 años (Basaraba y col., 1998; Gelberg y McEntee, 1985; Gruys y van Dijk, 1976).

PATOLOGÍA Y COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO

Caninos: 3 categorías generales de tumores ováricos han sido descritos de acuerdo a las células de origen: células epiteliales, células germinales y células estromales de cordones sexuales (*tabla 1*). Los tumores derivados de células epiteliales y de células estromales de cordones sexuales acontecen a la mayoría de los casos diagnosticados (80-90%) (Cotchin 1961; Hayes y Young, 1978; Herron, 1983; Nielsen, 1983; Nielsen y col., 1976; Patnaik y col., 1987).

Tumores de células epiteliales: Incluyen al adenoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistoadenoma y carcinoma indiferenciado. Estos abarcan al 40-50% de los tumores de ovarios (Cotchin 1961; Nielsen, 1983; Nielsen y col., 1976; Patnaik y col., 1987). Los dos primeros pueden ser bilaterales (Herron, 1983; Nielsen y col., 1976; Patnaik y col., 1987). Las diferencias entre estas dos formas puede ser difícil y su diagnóstico usualmente es basado en el tamaño,

	TUMORES DE CÉLULAS EPITELIALES	TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES	TUMORES ESTROMALES DE CORDONES SEXUALES
Clasificación Histopatológica	Adenoma papilar Adenocarcinoma papilar Cistoadenoma Carcinoma indiferenciado	Disgerminoma Teratocarcinoma Teratoma	Tecota Luteoma Tumor de célula de la granulosa
% aproximado de casos	40 – 50 %	6 – 20 %	35 – 50 %
Incidencia bilateral	Ocasional	Raro	Rara
Hormonalmente funcionales	Raro	Raro	Aprox. 50 %
Tasa de diseminación y/o metástasis	Aprox. 50 %	Aprox. 50 %	< 20 %

Tabla 1: Clasificación y características relevantes de tumores ováricos caninos (Klein, 2001)



Figura 1: Adenocarcinoma papilar de ovario en una perra (flecha).



Figura 2: Mismo tumor de la Fig. 1 a mayor aumento. Obsérvese la marcada diseminación peritoneal con formación de esferoides.

índice mitótico, invasión dentro del estroma ovárico, extensión dentro de la bolsa ovárica y peritoneo adyacente (Herron, 1983; Nielsen, 1983). La clasificación del *adenocarcinoma papilar* esta asociado con una amplia diseminación e implantación peritoneal y producción de efusión maligna (Figuras 1, 2). La efusión maligna puede producirse por varios mecanismos (Green y col., 1979; Hayes y Harvey, 1979).

1) Edema dentro del tumor que puede causar una filtración de fluidos a través de la cápsula tumoral.

2) Exfoliación de células que resulta en una diseminación transcelómica y ese implante puede ejercer presión y obstruir vasos linfáticos peritoneales y diafragmáticos.

3) Secreción de fluidos a partir de las células diseminadas en la cavidad peritoneal.

Se ha notado que el adenocarcinoma papilar tiende a metastatizar a los ganglios linfáticos renales y para-aorticos, omento, hígado y pulmón (Cotchin, 1961). El *cistoadenoma* parece originarse a partir del rete ovárico, es generalmente unilateral y consiste en múltiples quistes de paredes delgadas que contienen un fluido claro y poco denso (Herron, 1983; Nielsen y col., 1976). El termino *carcinoma indiferenciado* es usado para los tumores que tienen una morfología embriológica y ausencia de secreción hormonal. Estas características no permiten identificar el epitelio de origen.

Tumores de células germinales: Se piensa que las células germinales del ovario dan origen al disgerminoma, teratoma y teratocarcinoma. Comprenden del 6 al 12% de los tumores ováricos caninos (Cotchin, 1961; Patnaik y col., 1987).

Los *disgerminomas* se originan a partir de células germinales indiferenciadas primordiales del ovario y consisten en una población relativamente uniforme. Ellas son muy similares a su contraparte testicular, las que han sido denominadas como “seminomas ováricos” (Cotchin 1961; Herron, 1983; Nielsen y col., 1976; Theilen y Madewell, 1979). Han sido reportados disgerminomas bilaterales; Sin embargo, la mayoría suelen ser unilaterales (Andrews y col., 1974; Dehner y col., 1970). Su crecimiento suele ser expansivo y su tasa de metástasis reportada suele ser de un 10-30% (Andrews y col., 1974; Cotchin 1961, Greenlee y Patnaik, 1985; Nielsen y col., 1976). Los sitios más comunes de metástasis suelen ser los ganglios linfáticos abdominales; aunque también se ha visto involucrado el hígado, riñón, omento, páncreas y gl. adrenales (Andrews y col., 1974; Cotchin 1961; Greenlee y Patnaik, 1985; Herron, 1983).

Los *teratomas* están compuestos por células germinales que sufren una diferenciación a 2 o más capas celulares. Pueden ser observadas combinaciones tales como tejido ectodérmico, mesodérmico y endodérmico. Estos tejidos son histológicamente bien diferenciados.

Los *teratocarcinomas* tienen elementos diferenciados e indiferenciados, y ambos se asemejan al tejido embrionario. La tasa de metástasis de los teratomas y teratocarcinomas es de aproximadamente un 32% (Greenlee y Patnaik, 1985). Estas han sido encontradas en múltiples sitios del abdomen, pulmón, mediastino anterior y hueso y predominantemente compuestas por células indiferenciadas.

Tumores estromales de células sexuales: Incluyen al tecomoma, luteoma, tumor de células de la granulosa y tumor de células de sertoli-leydig. El tumor estromal de cordones sexuales más común es el tumor de células de la granulosa, el cual su incidencia se aproxima a un 50% de todos los tumores ováricos (Cotchin, 1961; Dow, 1960; Herron, 1983; Nielsen y col., 1976; Patnaik y col., 1987). A causa que los tumores estromales de cordones sexuales se originan a partir de las células gonadales especializadas del ovario, las cuales son responsables de la producción de estrógenos y progesterona principalmente, todos estos tumores tienen la capacidad potencial de elaborar hormonas esteroideas. Los *tumores de las células de la granulosa* son generalmente unilaterales, tienden a ser firmes y lobulados, aunque es común que al corte sagital de la masa tumoral aparezcan estructuras quísticas. Estos tumores pueden ser bastantes grandes (Cotchin, 1961; Patnaik y col., 1987). Por encima del 20 %, los tumores de las células de la granulosa han demostrado un comportamiento maligno en los caninos (Anderson, 1986; Cotchin, 1961; Nielsen, 1983; Nielsen y col., 1976; Patnaik y col., 1987; Theilen y Madewell, 1979) con metástasis en los ganglios linfáti-

cos sublumbares hígado páncreas y pulmón. También ha sido demostrada una carcinomatosis peritoneal por esta neoplasia (Anderson, 1986).

Los *tecomomas* son generalmente benignos, pero con un crecimiento expansivo y sin metástasis (Nielsen, 1983; Nielsen y col., 1976).

Los *lúteomas* han sido raramente observados. Su comportamiento biológico es considerablemente benigno. El tumor de células sertoli-leydig puede ser bilateral (Patnaik y Greenlee, 1987).

CONDICIONES PSEUDOTUMORALES, DISEMINACIÓN Y METÁSTASIS

Caninos: Numerosas condiciones pseudotumorales pueden existir, y a menudo deben ser diferenciadas histológicamente. Los quistes ováricos son comunes en los caninos y pueden ser muy grandes y confundidos con procesos neoplásicos (Dow, 1960). Los quistes paraovaricos se originan a partir de los túmulos mesonefricos y pueden ser simples o múltiples. Algunas condiciones menos comunes incluyen a los túbulos *rete* quísticos, hematomas vasculares e hiperplasia adenomatosa del *rete* ovárico (Nielsen, 1983; Nielsen y col., 1976).

El ovario es raramente un sitio de enfermedad metastásica. Sin embargo, las metástasis al ovario han sido reportadas en caso de neoplasias mamarias, intestinales, carcinoma pancreático y linfoma (Dow, 1960; Nielsen y col., 1976).

Las metástasis son la característica funcional maligna del cáncer. En general, las metástasis implican la invasión de las células epiteliales a través de la membrana basal, atravesar el estroma subyacente, ingresar a vasos sanguíneos y/o linfáticos y posteriormente difundirlas a áreas distantes. Sólo una pequeña fracción de células en libertad en la circulación sanguínea logra realizar efectivamente una metástasis.

Un trabajo recientemente, demuestra un perfil molecular específico asociado a la génesis de metástasis ósea del cáncer de mama (DeVita y col., 2008).

Habida cuenta de que solo la necesidad de adecuarse y adaptarse a la supervivencia de las células exfoliadas; así como su posterior crecimiento, parece razonable suponer que la expresión y organización funcional de determinadas vías moleculares específicas e importantes para promover la metástasis de cáncer de ovario, son similares a otros tipos de cánceres, como el cáncer de mama (que se comentaba anteriormente), que dependen de la difusión hematológica o linfática.

Una amplia variedad de productos de genes implicados en la metástasis de otros tipos de cáncer, también tienen un rol relevante en las metástasis de cáncer de ovario. Estos incluyen a los receptores de factor de crecimiento, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor de factor de crecimiento similar a insulina (IGFRs) y quinasas, como JAK/STAT, quinasas de adhesión focal, PI-3 kinaasa y c-met (DeVita y col., 2008).

Sin embargo, la difusión directa de las células neoplásicas ováricas en la cavidad peritoneal, desempeña un papel crítico y muy común (mucho más frecuente que las metástasis) en la progresión del cáncer de ovario. La denominación correcta de este proceso, es diseminación.

Felinos: Los tumores ováricos felinos también pueden ser derivados epiteliales, de células germinales y de células estromales de cordones sexuales. Estos últimos, son por lejos, los más comunes con al menos un 50 % de los casos reportados (Norris y col., 1969; Stein, 1981;). La mitad de los tumores de las células de la granulosa son malignos (Arnberg, 1980; Basaraba y col., 1998; Norris y col., 1969; Stein, 1981; Theilen y Madewell, 1979). Al igual que en los caninos la mayoría de ellos muestra evidencia de cambios hormonales y son comúnmente unilaterales (Gelberg y McEntee, 1985; Norris y col., 1969; Stein, 1981). Los sitios de diseminación y metástasis reportados incluyen: peritoneo, ganglios linfáticos lumbares, omento, diafragma, riñón bazo, hígado y pulmones (Arnberg, 1980; Gelberg y McEntee, 1985; Norris y col., 1969). En un estudio de 14 tumores de estromales de cordones sexuales, 5 fueron clasificados como tumores glandulares intersticiales (lúteomas); y todos estos tuvieron un comportamiento benigno (Gelberg y McEntee, 1985). Aproximadamente un 15 % de las neoplasias felinas son disgerminomas (Andrews y col., 1974; Gelberg y McEntee, 1985; Stein, 1981). En un estudio 2 de 6 tumores fueron bilaterales (Gelberg y McEntee, 1985). Los disgerminomas son considerados generalmente como hormonalmente inactivos y presentan un bajo potencial metastático; Aunque la incidencia de metástasis puede variar entre un 20 % (Andrews y col., 1974) a 33 % (Gelberg y McEntee, 1985). Esos tumores tienden a ser encapsulados, lisos, densos y de gran tamaño dentro del ovario (Andrews y col., 1974; Norris y col., 1969). Los teratomas son reportados raramente (Basaraba y col., 1998; Gelberg y McEntee, 1985; Gruys y van Dijk, 1976; Norris y col., 1969; Stein, 1981) y ellos pueden demostrar un comportamiento maligno (Gruys y van Dijk, 1976; Norris y col., 1969). Los tumores epiteliales son extremadamente raros en los felinos. Los cistoadenomas y los adenocarcinomas ováricos han sido reportados (Gelberg y McEntee, 1985; Norris y col., 1969). Los adenocarcinomas tienden a dar metástasis y/o diseminación en pulmón, hígado y cavidad peritoneal (Norris y col., 1969).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Caninos: La historia y signos clínicos de los tumores ováricos caninos pueden ser bastante variables dependiendo del tejido de origen. Con excepción de los teratomas los cuales pueden ser vistos en hembras jóvenes (Gelberg y McEntee, 1985; Hayes y Young, 1978; Wilson y col., 1985), estos tumores ocurren mayoritariamente de mediana edad a animales viejos.

La mayoría de los tumores epiteliales suelen ser asintomático hasta que la masa ocupa espacios vitales

en donde aparecen los signos clínicos (Greene y col., 1979; Herron, 1983). Los tumores epiteliales pueden presentarse con ascitis (Greene y col., 1979; Herron, 1983), también la efusión pleural ha sido observada debido a metástasis torácicas (Greene y col., 1979). El análisis citológico de los fluido podría revelar racimos celulares sugestivos de adenocarcinoma (Greene y col., 1979; Herron, 1983).

Los tumores de células germinales han sido asociados con disfunción hormonal, pero mayormente son asociados con signos clínicos debidos a la ocupación de espacios vitales. Los teratomas en particular pueden alcanzar grandes tamaños (Gruys y van Dijk, 1976; Herron, 1983; Wilson y col., 1985) y áreas de calcificación a menudo son vistas en las radiografías abdominales de rutina (Greenlee y Patnaik, 1985; Herron, 1983; Wilson y col., 1985).

Ha sido documentado, como se comentaba anteriormente, que los tumores estromales de cordones sexuales tienen la habilidad de producir hormonas esteroides (Anderson, 1986; Cotchin, 1961; Herron, 1983; Nielsen y col., 1976; Patnaik y col., 1987; Theilen y Madewell, 1979; Yamini y col., 1997). El exceso estrógeno producido podría aumentar el tamaño vulvar, producir descarga vulvar sanguinolenta, estro persistente, alopecia y/o pancitopenia. La excesiva producción de progesterona en cambio podría principalmente producir hiperplasia endometrial quística/piómetra. Junto con los signos anteriormente citados debidos a la producción excesiva de estrógenos y progesterona, un tumor semejante a un luteoma, productor de esteroides ováricos, ha sido asociado con hiperadrenocorticismos en un perro (Yamini y col., 1997). Una crisis hipoadrenal podría ocurrir seguida a la remoción quirúrgica del tumor. Los signos clínicos y la funcionalidad del eje pituitario/adrenal podrían ser normalizado un mes más tarde con el tratamiento con dexametasona. Raramente los teratomas pueden producir estrógenos y los lúteomas pueden tener secundariamente efectos masculinizantes. Si una neoplasia funcional es sospechada, esta indicado una evaluación minuciosa mediante vaginoscopia y citología vaginal, en busca de evidencia de células superficiales queratinizadas sugestivas de la acción hormonal. También debería medirse el nivel de progesterona sanguínea, cuyo valor por encima de los 2 ng/ml también serían sugestivos de una neoplasia funcional (Johnston, 1993). Los tumores sexuales de cordones estromales pueden producir una o múltiples hormonas, ninguna o todas (Cotchin 1961; Hayes y Harvey, 1979; McCandlish y col., 1979; Nielsen y col., 1976; Patnaik y Greenlee, 1987).

A pesar de que pueden ser o no funcionales, la mayoría de los tumores de cordones sexuales son unilaterales y suficientemente grandes para ser palpables al tiempo de presentación de los signos clínicos (Anderson, 1986; Herron, 1983; Patnaik y Greenlee, 1987; Yamini y col., 1997).

Felinos: Los tumores de células de la granulosa son los tumores más comúnmente diagnosticados (Gel-

berg y McEntee, 1985; Nielsen, 1983; Norris y col., 1969; Stein, 1981). Comúnmente los signos clínicos reportados son de hiperestrogenismo, incluyendo estro persistente, alopecia y quistes o hiperplasia adenomatosa del endometrio (Arnberg, 1980; Gelberg y McEntee, 1985; Stein, 1981). Los tumores de la célula de la granulosa son unilaterales y los suficientemente grande para ser detectados a la palpación al momento de presentación (Arnberg, 1980; Nielsen, 1983; Norris y col., 1969; Stein, 1981). En al menos un caso, un tumor glandular intersticial androgenico funcional produjo signos clínicos virilizantes (Norris y col., 1969). Los disgerminomas pueden encontrarse en forma bilateral y podrían tener también un gran tamaño. (Gelberg y McEntee, 1985; Norris y col., 1969; Stein, 1981). Los signos clínicos asociados más comunes son: depresión, vómitos, distensión abdominal y ascitis (Stein, 1981). Estos signos a menudo son debidos a la masa ocupante. La edad media de presentación es de 7 años (Norris y col., 1969). Los teratomas también han sido reportados en raras ocasiones, y los signos clínicos referidos son debidos a su gran tamaño (Basaraba y col., 1998; Gelberg y McEntee, 1985; Norris y col., 1969). Los tumores epiteliales solamente fueron reportados ocasionalmente y pueden encontrarse en forma bilateral (Gelberg y McEntee, 1985; Norris y col., 1969).

DIAGNOSTICO

La presencia, a la palpación, de una masa abdominal en hembras no castradas con o sin signos clínicos referidos al tracto reproductivo debería considerarse en la lista de los diagnósticos diferenciales como tumores ováricos. Son tumores que están proximos al polo caudal de riñón. Son grandes y pedunculados. En los tumores ováricos caninos, en general, no se observan anomalías consistentes de laboratorio. Las radiografías torácicas deberían evaluarse por la posibilidad de detectar metástasis en los pulmones. Cuando las radiografías abdominales evidencian calcificaciones dentro de las masas, este tipo de imágenes sugeriría la presencia de un teratoma; sin embargo, el diagnostico definitivo debería ser evaluado mediante histopatológica.

En cuanto a la apariencia ultrasonografica de los tumores ováricos caninos, es bien descriptiva (Diezbru y col., 1998; Goodwin y col., 1990; Poffenbarger y Feeney, 1986). Una pequeña proporción de los tumores son identificables en los ovarios, y la mayoría corresponde a tumores sólidos; muchos de los cuales probablemente representen una neoplasia maligna. Cuando son tumores benignos, generalmente son encontradas masas quísticas con contorno regular (Diezbru y col., 1998).

La pielografía endovenosa podría ser beneficiosa para diferenciar tumores ováricos de tumores renales.

La evaluación citológica de los fluidos pleurales o abdominales podrían sugerir una efusión maligna. La biopsia mediante el uso de agujas transabdominales

no son recomendadas debido a que muchos de estos tipos tumorales tienden a desprenderse fácilmente e implantarse y crecer sobre la superficie peritoneal.

El diagnostico definitivo se realiza por medio de histopatología. Las coloraciones especiales, y en particular las técnicas inmunohistoquímicas, introducen datos auxiliares que complementan y enriquecen las observaciones morfohistológicas. Algunos trabajos publicados últimamente, intentan definir algunos marcadores moleculares que puedan ser utilizados para definir el origen de ciertos tumores ováricos en los cuales no esta clara su estirpe de origen (Akihara y col., 2007; Riccardi y col., 2007); así también agregar conocimiento sobre el proceso de carcinogénesis de esta enfermedad en los caninos y felinos domésticos (Borzacchiello y col., 2007).

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico es la principal opción para los tumores ováricos. Una ovariectomía completa es lo recomendado, aunque una ooforectomía sola también es posible. Debe realizarse una cuidadosa manipulación de los tejidos para minimizar la diseminación tumoral. Luego de terminada la cirugía, debe realizarse una cuidadosa exanimación de todas las superficies serosas, y remover y biopsiar todas aquellas lesiones sospechosas de enfermedad metastásicas. También esta cuidadosa examinación es recomendada para la correcta clasificación de la enfermedad.

Hay algunos trabajos que reportan tratamientos exitosos con quimioterapia en forma adyuvante (Greene y col., 1979; Hayes y Harvey, 1979; Moore y col., 1991; Olsen y col., 1994), pero un tratamiento estándar y de primera línea no existe en veterinaria. La instilación intracavitaria con cisplatino ha sido beneficiosa en controlar la efusión maligna (Moore y col., 1991; Olsen y col., 1994).

Nosotros tenemos buena experiencia con combinaciones de doxorubicina a altas dosis y/o carboplatino, con el uso concomitante de G-CSF (datos no publicados).

Los protocolos combinados con compuestos derivados del platino, y en particular con taxanos, son considerados los protocolos de elección en pacientes humanos, pero aun no han sido evaluados en caninos.

La terapia radiante es raramente indicada o usada debido a que los animales con enfermedad confinada al ovario usualmente responden en forma exitosa al tratamiento quirúrgico.

Tratamiento quirúrgico y manejo intraoperatorio: El tumor ovárico debe extirparse intacto si es posible, y se envía para su análisis histológico. Si el tumor esta confinado a la pelvis se debe realizar una completa evaluación quirúrgica. Cualquier fluido, especialmente si esta presente en el fondo de saco, debe enviarse para su evaluación citológica. Si no hay líquido libre peritoneal, se deben hacer lavados peritoneales con 50-100 ml de suero salino del fondo de saco, de los espacios paracolicos y de debajo de cada

hemidiafragma. Se realiza una exploración sistemática de todas las superficies peritoneales y viscerales. Todas las áreas sospechosas, o con adherencias de las superficies peritoneales deben biopsiarse. Se hace un muestreo del diafragma mediante biopsia por raspado, y preparación de la muestra citológica. Se debe reseca el epiplón del colon transverso. A continuación se exploran las áreas retroperitoneales para evaluar los ganglios aórticos lumbares e iliacos internos. Todo ganglio que este aumentado se debería enviar para su análisis. Si macroscópicamente es negativo, se realiza una linfadenectomía convencional. Lo ideal sería que el ganglio regional sea examinado por corte y congelación mediante histopatología intraoperatoria, para evaluar la extensión quirúrgica a seguir. Esta técnica no se encuentra, actualmente, disponible en la mayoría de las clínicas veterinarias de pequeños animales. Como bien se comentaba anteriormente, el tratamiento indicado es siempre la resección quirúrgica del tumor primario. En caso de grandes masas tumorales o una neoplasia ampliamente diseminada, como tratamiento quirúrgico paliativo esta indicado realizar una cirugía citoreductiva (Olsen y col., 1994). La quimioterapia puede utilizarse en pacientes con implantes invasivos.

Si no hay evidencia patológica de enfermedad en el *second-look* se les puede administrar quimioterapia de consolidación intraperitoneal, utilizando nuevos agentes y/o posiblemente también con el agregado de radioterapia.

Tratamiento quimioterapico de los canceres epiteliales del ovario(*): (*) *Dado que no existe mucha bibliografía referente a los protocolos quimioterapicos a utilizar, los siguientes son los aplicados por el autor; deben tomarse a modo de ejemplo.*

Hasta T3N1M0 (ver anexo II): La quimioterapia con cisplatino o carboplatino mas paclitaxel durante 3 a 6 ciclos, es la terapia recomendada en la mayoría de los animales.

Todos los TNM (ver anexo II) más desfavorables al anterior: En estos casos, en forma adyuvante a la intervención quirúrgica se aplican drogas quimioterapicas por vía intraperitoneal, continuándose según corresponda por vía endovenosa. Se intenta utilizar drogas quimioterapicas a dosis máxima. Cobra fundamental importancia, un minucioso y cuidadoso seguimiento de todos los parámetros clínicos, hematológicos y bioquímicas.

Terapia adyuvante y resultados del debulking: La extirpación del tumor primario y toda la enfermedad diseminada posible (pero no total) se conoce como cirugía citoreductora o debulking. La realización de la disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales parecería que aumenta la supervivencia. Un debulking debe seguirse con tres a seis ciclos de quimioterapia y una laparotomía de *second-look* en un tiempo prudencial.

Laparotomía de second-look: En el caso de encontrar nueva evidencia tumoral, se vuelve a repetir la cirugía citoreductiva y la quimioterapia con otras drogas.

También la laparotomía de *second-look* debería seguir a la terapia adyuvante; si no hay evidencia clínica de enfermedad, proporciona una excelente información pronostica. La decisión de realizar una laparotomía de *second-look* debe ser individualizada, sobre todo en las animales mayores. La laparoscopia es una técnica alternativa menos invasiva, aunque la visibilidad puede estar mas limitada. También es muy discutida su utilización, debido al potencial riesgo de diseminación tumoral durante el acto de insuflación de la cavidad abdominal, como también en el sitio de entrada del laparoscopio.

Rescate: Puede ser beneficioso en los animales que responden a la quimioterapia, en los que se encuentra enfermedad residual en la laparotomía de *second-look*. Este beneficio depende de la habilidad en lograr la citorreducción de los tumores hasta niveles microscópicos; en estos animales parece estar aumentada la sobrevivencia general. No es beneficiosa en animales que no respondieron previamente a algún protocolo quimioterapico.

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICOS

Muy pocos datos de sobrevivencia están disponibles para los tumores ováricos caninos. El tiempo de sobrevivencia reportado para los disgerminomas con tratamiento quirúrgico es aproximadamente mas de 4 años; para los teratomas con el mismo tratamiento fueron reportados sobrevivencias de hasta 6 años (Greenlee y Patnaik, 1985). El pronóstico es bueno cuando un tumor es completamente escindido por la cirugía. Si hay evidencia de enfermedad diseminada y/o metastásica el pronóstico es pobre.

Con respecto a los felinos, aunque existen numerosos trabajos sobre la descripción quirúrgica, no hay disponibles datos sobre el tiempo de sobrevivencia, con excepción de un caso de teratoma felino que permaneció durante un año de seguimiento libre de enfermedad, luego de un tratamiento quirúrgico solamente (Basaraba y col., 1998); y un caso de un tumor de células de la granulosa que fue eutanasiado 5 meses después de la cirugía. El pronóstico es probablemente similar al de otras especies, razonablemente bueno si es una masa solitaria y es completamente escindida, o reservado a grave si hay alguna evidencia de enfermedad diseminada y/o metastásica.

FACTORES PRONÓSTICOS

La extensión, el sistema TNM (*Anexo I*) y el grado histológico (% de células indiferenciadas presentes en el tejido tumoral) (*Tabla 2*) son más importantes que el tipo histológico específico. La extensión a la cual

el tumor puede ser quirúrgicamente reducido (*debulking*), también afecta el pronóstico.

Tumores borderline: Los tumores borderline o “tumores de bajo potencial maligno”, son tumores malignos que permanecen confinado al ovario por largos periodos de tiempo. Pueden aparecer como implantes peritoneales y algunos pueden crecer progresivamente, conduciendo a la obstrucción intestinal y muerte a largo plazo (Casciato y Lowitz, 2001).

Ascitis: La presencia de ascitis es un factor pronóstico de malignidad.

Marcadores tumorales serológicos: Son útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento. Los principales son CA-125, CEA y α -fetoproteína, pero no están validados para su uso veterinario en neoplasias malignas de órganos reproductivos. El seguimiento de la α -fetoproteína si tiene un buen valor pronostico en el tratamiento de linfomas caninos (Lechowski, 2002).

RESISTENCIA AL TRATAMIENTO

Hasta hace poco, la diseminación del cáncer de ovario ha sido estudiada y consideradas casi exclusivamente como un proceso en el que participan las células individuales. Sin embargo, grupos multicelulares autoadherente de células, conocidas como *esferoides* (Figura 1, 2), puedan estar aislados de líquido ascítico y peritoneo de los animales con cáncer de ovario. Estos *esferoides* pueden adherirse fácilmente a las proteínas de matriz extracelular, por ejemplo, el colágeno IV; y en estudios experimentales en cultivo en monocapa lo realizan utilizando integrinas beta-1. Una vez adheridas, las células contenidas en los *esferoides*, se desglosan, y por lo tanto esto les permite invadir las células mesoteliales y crear nuevos focos invasores (Burlison y col., 2004). Estas observaciones, son consistentes con la hipótesis de que los *esferoides*, desempeñar un papel importante en el potencial diseminativo y metastático, de este peculiar cáncer.

Hay evidencia recientemente, que ha demostrado que una pérdida de gonadotropinas circulantes reduciría la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y consecuentemente la proliferación de las células de cáncer de ovario; sin embargo los *esferoides* podrían seguir respondiendo a las señales en su microambiente, y por lo tanto puede promover su crecimiento y el desarrollo de otras células malignas (Schiffenbauer y col., 1997).

La presencia de *esferoides* en la ascitis también puede ayudar a explicar la persistencia y la frecuente recurrencia de la neoplasia ovárica tras el tratamiento. Los *esferoides* expresar altos niveles de p27 y la P-glicoproteína que contribuyen, al menos en parte, a su relativa resistencia a los efectos citotóxicos de paclitaxel y a la radioterapia (Griffon y col., 1995). Estas observaciones son consistentes con los estudios in vitro que demuestran que las señales generadas por la adherencia a determinados componentes de la matriz extracelular, como colágeno IV, puede mo-

dificar la sensibilidad de las células neoplásicas de ovario a la quimioterapia. Sin embargo, los mecanismos por los que la agregación de las células malignas promueven o mejoran la supervivencia celular, siguen sin estar claros. Tampoco está claro cómo la acumulación de estas células malignas podrían promover o aumentar la migración, adherencia e invasión de las células tumorales (DeVita y col., 2008).

TUMORES UTERINOS

INCIDENCIA

Los tumores uterinos son raros en perros y gatos. La tasa de incidencia reportada es de 0,3 a 0,4 % de todos los tumores caninos (Brodey y Roszel, 1967; Herron, 1983; Theilen y Madewell, 1979; Withrow y Susaneck, 1986), y 0,2 a 1,5 % en los gatos (Achmidt y Langham, 1967; Cotchin, 1957; Ingle y Brodey, 1969). Los animales afectados comúnmente son animales de edad media y no se ha encontrado una predisposición racial en ninguna de las dos especies (Cotchin, 1957; Theilen y Madewell, 1979; Stein, 1981).

PATOLOGÍA Y COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO

La mayoría de los tumores caninos son de origen mesenquimáticos; los leiomiomas conforman el 85% a 90% de estos tumores y los leiomiomas solo al 10 % (Theilen y Madewell, 1979; Withrow y Susaneck, 1986). En raras ocasiones ha sido reportada la existencia de adenomas, adenocarcinomas, fibromas, fibrosarcomas y lipomas (Herron, 1983; Vos, 1988; Wardrip y esplín, 1984; Withrow y Susaneck, 1986).

Los leiomiomas son generalmente tumores benignos, no invasivos, no metastáticos y de crecimiento lento (Herron, 1983). Generalmente es difícil distinguirlo de sus contraparte maligna (Vos, 1988; Withrow y Susaneck, 1986). En el viejo pastor ingles ha sido visto un síndrome, caracterizado por múltiples leiomiomas uterinos, cistoadenocarcinomas renales bilaterales y dermatofibrosis nodular. Este síndrome es hereditario (Lium y Moe, 1985).

En los gatos los adenocarcinomas uterinos son los tumores mayormente encontrados. Estos se originan a partir del endometrio (O' Rourke y Geib, 1970; Stein, 1981;). Las metástasis al cerebro ojos, ovarios, adrenales, pulmones, hígado riñón vejiga, colon, diafragma y ganglios linfáticos regionales han sido reportados (O' Rourke y Geib, 1970). Otras neoplasias uterinas felinas menos comunes incluyen a los leiomiomas, leiomiomas, fibrosarcomas, linfomas, fibromas y lipomas (Stein, 1981).

SIGNOS CLÍNICOS

Los leiomiomas y leiomiomas caninos son raramente asociados con signos clínicos y de hecho muchos de ellos son encuentros accidentales al momento de la necropsia o la ovariectomía (Cotchin,

Grado Histológico (GH)	% de células indiferenciadas
GH1	0 - 25 %
GH2	26 - 50 %
GH3	> 51 %

Tabla 2: Grado histológico de los tumores ováricos (adaptada Casciato y Lowitz, 2001).



Figura 3: Leiomoma de 26 cm, en su diámetro mayor.



Figura 4: Mismo leiomoma de la Fig. 3. Obsérvese en gran tamaño comparado con el tamaño del animal portador.

1957; Herron, 1983; Withrow y Susaneck, 1986). Estos tumores pueden alcanzar suficiente tamaño como para comprimir vísceras adyacentes (Herron, 1983; Withrow y Susaneck, 1986) (Figura 3, 4). La descarga vaginal y/o piómetra pueden ser vistas en tumores uterinos benignos o malignos (Cotchin, 1957; Herron, 1983; Withrow y Susaneck, 1986). Los signos clínicos secundarios a la enfermedad metastásica pueden presentarse en casos de carcinoma uterino y de cervix (Bellhorn, 1972; Vos, 1988).

Con respecto a los felinos también los signos clínicos asociados no son manifiestos hasta que el tumor alcanza grandes dimensiones. Es común observar una descarga vaginal, que puede variar de purulenta a mucoide y hasta hemorrágica oscura. Otros reportes de signos clínicos incluyen anomalías en el ciclo estral, polidipsia, poliuria, vómitos y distensión abdominal (O' Rourke y Geib, 1970; Stein, 1981).

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Los estudios rutinarios de laboratorio no arrojan anomalías consistentes, y la radiografía abdominal solamente confirma la presencia de una masa abdominal o uterina. Un diagnóstico definitivo es usualmente logrado con la escisión quirúrgica del tumor y su posterior análisis histopatológico. La ultrasonografía podría además delinear el origen de la masa. Sin embargo, el útero de perras y gatas no puede ser

visualizado con esta técnica al menos que contenga fluidos, un feto, o una masa.

TRATAMIENTO

El tratamiento principal debería ser una ovariectomía completa para remover el tumor y luego realizar una exploración minuciosa en busca de focos metastásicos. Si la neoplasia es maligna, actualmente no se cuenta con demasiada información que repalde el uso de algún protocolo quimioterápico o radioterapia en medicina veterinaria para este tipo de neoplasias.

PRONÓSTICO

El pronóstico asociado con leiomiomas y otros tumores benignos es excelente y la mayoría de las veces, la cirugía sola termina siendo curativa. En los casos de leiomiomas y otros tumores malignos el pronóstico es favorable mientras no haya evidencias de enfermedad metastásica al tiempo de la cirugía, y la escisión completa sea posible. Debido a que los signos clínicos no son evidentes hasta un curso tardío de la enfermedad, el pronóstico debería ser siempre reservado hasta que la histopatología y la estadificación clínica sean completadas. Las lesiones no resecables o la enfermedad metastásica tiene un pronóstico grave. Los adenocarcinomas uterinos felinos tienen un gran poten-

cial metastático por lo que su pronóstico podría ser reservado a grave (Stein, 1981; Wardrip y Esplin, 1984).

CONCLUSIONES

En el cáncer de ovario, la enfermedad es a menudo diagnosticado y tratada demasiado tarde, ya cuando las células tumorales han invadido y realizado diseminación y/o metástasis. La detección de cánceres en sus primeras etapas, incluso en el estado premalignas, significa que las actuales o futuras modalidades de tratamiento pueden tener una mayor probabilidad de una verdadera cura. El cáncer de ovario es un excelente ejemplo de este dilema clínico. Más de dos tercios de los casos de cáncer de ovario se detecta en una fase avanzada, cuando las células de cáncer de ovario se han propagado fuera de la superficie del ovario y se han difundido en toda la cavidad peritoneal. Aunque la enfermedad en esta fase está avanzada, rara vez produce síntomas específicos o de diagnóstico. Si el cáncer se detecta en una etapa temprana, la terapia convencional produce una alta tasa de supervivencia. Por lo tanto, la detección precoz de una neoplasia, por sí sola, podría tener un efecto profundo en el éxito del tratamiento de esta enfermedad. Lamentablemente, en la fase inicial de los tumores de órganos reproductivos, carecen de un síntoma o de un biomarcador no invasivo, preciso, fiable y validado en medicina veterinaria.

Actualmente, en general, esta incorporada la idea que el futuro de la oncología (veterinaria y humana) esta marcada por la individualización de la terapia. Esto es, identificar la mayor cantidad de vías por las cuales la neoplasia progresa y/o hace resistencia a los tratamientos; y luego hacer tratamientos con drogas lo más específicas posibles para contrarrestar tales vías.

Es necesario promover a través de Universidades y centros de investigación, no solamente la investigación y desarrollo de técnicas de diagnóstico molecular temprano de estas enfermedades, sino también fomentar el desarrollo de ensayos clínicos con nuevas drogas, o diferentes combinaciones y escalado de dosis de drogas conocidas; algo lamentablemente muy rezagado, como deja ver las fechas de los trabajos clínicos publicados en este área.

Sin embargo, con el esfuerzo de los veterinarios clínicos y propietarios es posible para el bienestar de las mascotas con cáncer, lograr tiempos libres de enfermedad y sobrevividas generales prolongadas respecto a realizar solo un tratamiento paliativo.

ANEXO I - SISTEMA TNM PARA LA CLASIFICACIÓN DE TUMORES DE ÓRGANOS REPRODUCTIVOS (A)

(a) *Classification modificada a partir de la vesion de la WHO Clinical Stage Classification (LN Owen, The TNM Classification of Tumors in Domestic Animals, World Health Organization, Geneva, 1980).*

El sistema TNM describe 2 clasificaciones para cada intervención.

Una denominada pre-tratamiento o clasificación clínica y otra llamada post-quirúrgica o histopatológica que se designa con la letra p delante.

Determinación del TNM pre-tratamiento o clasificación clínica

T: Determinado por la examinación clínica, quirúrgica o de diagnostico por imágenes.

N: Determinado por la examinación quirúrgica o de diagnostico por imágenes.

M: Determinado por la examinación clínica, quirúrgica o de diagnostico por imágenes.

Determinación del TNM post-quirúrgica o histopatologica

pT: Determinado por histoapatólogia.

pN: Determinado por histopatológica.

pM: Determinado por histopatológica.

Ej. Para un tumor de ovario que al momento se la cirugía se observa comprometido un solo ovario, mas evidencia de implantación abdominal, la clasificación pre-tratamiento o clasificación clínica seria **T1N0M1**, mientras que la clasificación post-quirúrgica o histopatológica seria **pT1pN0pM1**, luego de que las muestras fueran analizadas por histopatología y confirmado el cáncer de ovario. Muchas veces, en el pTNM puede cambiar en N, si al examen clínico el ganglio esta "normal", mientras que la histopatología arroja un resultado de compromiso ganglionar.

Lo ideal es realizar siempre una clasificación mediante es sistema **pTNM**. Esta aceptado que no es requisito absoluto su utilización en la clínica diaria de pequeños animales, mientras si es indispensable, cuando se realiza investigación (Owen, 1980).

ANEXO II – SISTEMA TNM PARA TUMORES OVÁRICOS (OWEN, 1980 – MODIFICADO)

T. Tumor primario

T0: No hay evidencia de tumor.

T1: Tumor limitado a un solo ovario.

T2: Tumor en ambos ovarios

T3: Tumor invadiendo la bolsa ovárica.

T4: Tumor invadiendo estructuras adyacentes.

N: Nódulo linfático

N0: No hay evidencia de compromiso ganglionar.

N1: Ganglio linfático regional comprometido.

M: Metástasis

M0: No hay evidencia de diseminación y/o metástasis.

M1: Evidencia de diseminación y/o metástasis en otros órganos.

M1a: Diseminación en cavidad peritoneal.

M1b: Metástasis en otro sitio diferente a la cavidad peritoneal.

M1c: Ambas, diseminación en cavidad peritoneal y metástasis en otro órgano.

Estatificación clínica: No es aconsejable agrupar por estadio clínico.

ANEXO III – SISTEMA TNM PARA TUMORES UTERINOS (OWEN, 1980 – MODIFICADO)

T. Tumor primario

T0: No hay evidencia de tumor.

T1: Tumores pequeños no invasivos (menores a 3 cm).

T2: Grandes tumores (mayores a 3,1 cm) o invasivos.

T3: Tumor invadiendo estructuras adyacentes.

N: Nódulo linfático

N0: No hay evidencia de compromiso ganglionar.

N1: Ganglio linfático regional comprometido (ganglios linfáticos aorticos- lumbares o ganglios linfáticos iliacos internos).

N3: Ambos ganglios linfáticos, aorticos- lumbares y e iliacos internos, comprometidos.

M: Metástasis

M0: No hay evidencia de diseminación y/o metástasis.

M1: Evidencia de diseminación y/o metástasis en otros órganos.

M1a: Diseminación en cavidad peritoneal.

M1b: Metástasis en otro sitio diferente a la cavidad peritoneal.

M1c: Ambas, diseminación en cavidad peritoneal y metástasis en otro órgano.

Estatificación clínica: No es aconsejable agrupar por estadio clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Akihara, Y.; Shimoyama, Y.; Kawasaki, K.; Komine, M.; Hirayama, K.; Kagawa, Y.; Omachi, T.; Matsuda, K.; Okamoto, M.; Kadosawa, T.; Taniyama, H. (2007) Immunohistochemical evaluation of canine ovarian tumors. *J Vet Med Sci* 69 (7):703-708.
2. Anderson, G.L. (1986) Granulosa cell tumor in a dog. *Comp Cont Educ* 8:158-168.
3. Andrews, E.J.; Stookey, J.L.; Helland, DR.; Slaughter, L.J. (1974) A histopathological study of canine and feline ovarian dysgerminomas. *Can J Comp Med* 38:85-89.
4. Arnberg, J. (1980) Extra-ovarian granulosa cell tumor in a cat. *Fel Pract* 10:26-32.
5. Basaraba, R.J.; Kraft, S.L.; Andrews, G.A.; Leipold, H.W.; Small, D. (1998) An ovarian teratoma in a cat. *Vet Pathol* 35:141-144.
6. Bellhorn, R. (1972) Secondary ocular adenocarcinoma in three dogs and a cat. *J Am Vet Med Assoc* 160:302-307.
7. Borzacchiello, G.; Russo, V.; Russo, M. (2007) Immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 in canine ovarian carcinomas. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 54(5):247-249.
8. Brodey, R.S.; Roszel, J.F. Neoplasms of the canine uterus, vagina, vulva: A clinicopathologic survey of 90 cases. *J Am Vet Med Assoc* 151:1294-1307, 1967.
9. Burke, T.W.; Eifel, P.J.; Muggia, F.M. (1997) Cancer of the uterine body. In DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1478-1499.
10. Burlinson, K.M.; Hansen, L.K.; Skubitz, A.P. (2004) Ovarian carcinoma spheroids disaggregate on type I collagen and invade live human mesothelial cell monolayers. *Clin Exp Metastasis* 21(8):685-697.
11. Carpenter, J.L.; Andrews, L.K.; Holzworth, J.; Averill, D.R.; Harbison, M.L.; Moore, F.M. (1987) Tumors and tumor-like Lesions. In Holzworth J (ed): *Diseases of the Cat (Medicine and Surgery)*. Philadelphia, WB Saunders, 520-522.
12. Casciato D.; Lowitz B. (2001) *Oncología clínica*. 4ta ed. Marban (Ed). Madrid. España. 3-28.
13. Cotchin, E. (1961) Canine ovarian neoplasms. *Res Vet Sci* 2:133-142.
14. Cotchin, E. (1957) Neoplasia in the cat. *Vet Rec* 69:425-434.
15. Cotchin, E. (1959) Some tumours of dogs and cats of comparative veterinary and human interest. *Vet Rec* 71:1040-1054.
16. Dehner, L.P.; Norris, H.J.; Garner, F.M.; Taylor, H.B. (1970) Comparative pathology of ovarian neoplasms, III: Germ cell tumors of canine, bovine, feline, rodent and human species. *J Comp Pathol* 80:299-306.
17. DeVita, V.; Hellman, S.; Rosenberger, S. (2008) *Cancer: Principles and practice of Oncology*. 8th. ed. Lippincott-Raven. 1487-1496.
18. Diezbru, N.; Garciareal, I.; Martínez, E.M.; Rollan, E.; Mayenco, A.; Llorens, P. (1998) Ultrasonographic appearance of ovarian-tumors in 10 dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 39:226-233.
19. Dow, C. (1960) Ovarian abnormalities in the bitch. *J Comp Pathol* 70:59-69.
20. Engle, C.G. Brodey, R.S. (1969) A retrospective study of 395 feline neoplasms. *J Am Anim Hosp Assoc* 5:21-25.
21. Gelberg, H.B.; McEntee, K. (1985) Feline ovarian neoplasms. *Vet Pathol* 22:572-576.
22. Goodwin, J.K.; Hager, D.; Phillips, L.; Lyman, R. (1990) Bilateral ovarian adenocarcinoma in a dog: Ultrasonographic diagnosis. *Vet Radiol* 31:265-267.
23. Greene, J.A.; Richardson, R.C.; Thornhill, J.A.; Boon, G.D. Ovarian papillary cystadenocarcinoma in a bitch: Case report and literature review, *J Am Anim Hosp Assoc* 25:351-356, 1979.
24. Greenlee, P.G.; Patnaik, A.K. (1985) Canine ovarians tumors of germ cell origin. *Vet Pathol* 22:117-122.
25. Griffon, G. ; Marchal, C. ; Merlin, J.L.; Marchal, S.; Parache, R.M.; Bey, P. (1995) Radiosensitivity of multicellular

tumour spheroids obtained from human ovarian cancers. *Eur J Cancer*;31(1):85-91.

26. Gruys, E.; van Dijk, J.E. (1976) Four canine ovarian teratomas and nonovarian feline teratoma. *Vet Pathol* 13:455-459.
27. Hayes, A.; Harvey, H.J. (1979) Treatment of metastatic granulosa cell tumor in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 174:1304-1306.
28. Hayes, H.M.; Young, J.L. (1978) Epidemiologic features of canine ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol* 6:348-353.
29. Herrón, M.A. (1983) Tumors of the canine genital system. *J Am Anim Hosp Assoc* 19:981-994.
30. Jergen, A.E.; Knapp, D.W. (1987) Ovarian teratoma in a bitch. *J Am Vet Med Assoc* 191:81-83.
31. Johnston, S.D. Reproductive systems. (1993) In Slatter D (ed): *Textbook of Small Animal Surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 2177-2192.
32. Klein, M. (2001) Tumors of the female reproductive system. En: Withrow, S.J., Mc Ewen, E.G., eds, *Small Animal Clinical Oncology*. 3rd ed, W.B. Saunders, Philadelphia:445-454.
33. Lechowski, R.; Jagielski, D.; Hoffmann-Jagielska, M.; Zmudzka, M.; Winnicka, A. (2002) Alpha-fetoprotein in canine multicentric lymphoma. *Vet Res Commun* 26(4):285-296.
34. Lium, B.; Moe, L. (1985) Hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis 11-the German shepherd: Macroscopic and histopathologic changes. *Vet Pathol* 22:447-455.
35. McCandlish, I.A.P.; Munro, C.D.; Breeze, R.G.; Nash, A.S. (1979) Hormone producing ovarian tumors in the dog. *Vet Rec* 105:9-11.
36. Moore, A.S.; Kirk, C.; Cardona, A. (1991) Intracavitary cisplatin chemotherapy: Experience with six dogs. *J Vet Intern Med* 5:227-231.
37. Nielsen, S.W.; Misdorp, W.; McEntee, K. (1976) Tumours of the ovary. *Bull WHO* 53:203-215.
38. Nielsen, S.W. (1983) Classification of tumors in dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 29:13-52.
39. Norris, H.J.; Garner, F.M.; Taylor, H.B. (1969) Pathology of feline ovarian neoplasms. *J Pathol* 97:138-143.
40. Olsen, J.; Komtebedde, J.; Lackner, A.; Madewell, B.R. (1994) Cytoreductive treatment of ovarian carcinoma in a dog. *J Vet Intern Med* 8:133-134.
41. O'Rourke, M.D.; Geib, L. (1970) Endometrial adenocarcinoma in a cat. *Cornell Vet* 60:598-604.
42. Owen, L.N. (1980) The TNM Classification of Tumors in Domestic Animals, Edit., World Health Organization, Geneva, 20-80.
43. Ozols, R.F.; Schwartz, P.E.; Eifel, P.J. (1997) Ovarian cancer, fallopian tube cancer and peritoneal carcinoma. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA [eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1502-1539.
44. Patnaik, A.K.; Greenlee, P.G. (1987) Canine ovarian neoplasms: A clinicopathologic study of 71 cases, including histology of 12 granulosa cell tumors. *Vet Pathol* 24:509-514.
45. Patnaik, A.K.; Schaer, M.; Parks, J.; Liu, S.K. (1976) Metastasizing ovarian teratocarcinoma in dogs. *J Small Anim Pract* 77:235-246.
46. Poffenbarger, E.M.; Feeney, D.A (1986) Use of gray-scale ultrasonography in the diagnosis of reproductive disease in the bitch: 18 cases (1981-1984). *J Am Vet Med Assoc* 189:90-95.
47. Prieser, H. (1964) Endometrial adenocarcinoma in a cat. *Vet Pathol* 1:485-487.
48. Riccardi, E.; Grieco, V.; Verganti, S.; Finazzi, M. (2007) Immunohistochemical diagnosis of canine ovarian epithelial and granulosa cell tumors. *J Vet Diagn Invest.* 19(4):431-435.
49. Schiffenbauer, Y.S.; Abramovitch, R.; Meir, G.; Nevo, N.; Holzinger, M.; Itin, A.; Keshet, E.; Neeman, M. (1997) Loss of ovarian function promotes angiogenesis in human ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(24):13203.
50. Schmidt, R.E.; Langham, R.F. (1967) A survey of feline neoplasms. *J Am Vet Med Assoc* 157:1325-1328.
51. Stein, B.S. (1981) Tumors of the feline genital tract. *J Am Anim Hosp Assoc* 77:1022-1025.
52. Theilen, G.H.; Madewell, B.R. (1988) Tumors of the urogenital tract. In *Veterinary Cancer Medicine*. Philadelphia 1367-373.
53. Vos, J.H. Uterine and cervical carcinomas in five dogs. *J Vet Med Assoc* 35:385-390.
54. Wardrip, S.J.; Esplin, D.G. (1984) Uterine carcinoma with metastasis to the myocardium. *J Am Anim Hosp Assoc* 20:261-264.
55. Wilson, R.B.; Cave, J.S.; Copeland, J.S.; Onks, J. (1985) Ovarian teratoma in 2 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 21:249-253.
56. Withrow, S.J.; Susaneck, S.J. (1986) Tumors of the canine female reproductive tract. In Morrow DA (ed): *Current Therapy in Theriogenology 2*. Philadelphia, WB Saunders.
57. Yamini, B.; Vandenberg, P.L.; Refsal, K.R. (1997) Ovarian-steroid cell tumor resembling luteoma associated with hyperadrenocorticism (Cushing's-Disease) in a dog. *Vet Pathol* 34:57-60.