



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Patología ovárica tumoral en la perra

Ovarian tumor pathology in female dog

Autor/es

Cristina Cifre Pallicer

Director/es

D^a María Victoria Falceto Recio
D^a María del Carmen Aceña Fabián

Facultad de Veterinaria

2017

ÍNDICE

1. Resumen- Abstract	Página 3
2. Introducción a la patología tumoral ovárica	Página 5
3. Justificación y objetivos	Página 6
4. Metodología	Página 6
5. Resultados y discusión	Página 7
5.1 Anatomía del ovario	Página 7
5.2 Etiología y clasificación	Página 9
5.3 Implicaciones del tumor ovárico en la reproducción	Página 14
5.4 Condiciones pseudotumorales	Página 15
5.5 Tumores secundarios o metastáticos	Página 16
5.6 Diagnóstico y avances en la patología tumoral ovárica	Página 17
5.7 Pronóstico y tratamiento	Página 21
5.8 Estudio estadístico de la incidencia de tumores ováricos en el Hospital Veterinario de Zaragoza en los últimos 7 años	Página 26
6. Conclusiones	Página 30
7. Valoración personal	Página 31
8. Referencia bibliográfica	Página 32
9. Anexos	Página 35

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Ilustración histológica del ovario de la perra	Página 7
Figura 2 y 3. Estructura histológica y anatómica del ovario de la perra	Página 8
Tabla 1 y 2. Clasificación de los tumores ováricos	Página 9
Figura 4. Imagen de un tumor de células de la granulosa	Página 11
Figura 5. Imagen de un disgerminoma	Página 12
Figuras 6 y 7. Imágenes de un teratoma	Página 13
Figura 8. Radiografía de tumor ovárico	Página 17
Figura 9. Ecografía de tumor ovárico	Página 19
Figura 10. Varias imágenes histológicas de adenocarcinomas	Página 20
Tabla 3. Grado histológico de los tumores ováricos	Página 21
Figura 11 y 12. Paclitaxel y Carboplatino	Página 25

1. Resumen

La neoplasia ovárica tumoral en la perra es una patología reproductiva con bajo porcentaje de aparición con respecto al resto de patologías del aparato reproductor. Sin embargo, la verdadera incidencia de los tumores ováricos en esta especie pasa desapercibida debido a que es una patología que aumenta con el avance de la edad y es frecuente realizar la esterilización canina mediante ovariectomía /ovariohisterectomía en edad temprana, por lo que la ausencia del aparato genital la evita. Dicha neoplasia puede presentar un comportamiento benigno o maligno, y afecta a diferentes tejidos del ovario, así como otras estructuras anexas. Factores predisponentes como la edad o el uso prolongado de estrógenos sintéticos como el dietil-estilbestrol en hembras jóvenes pueden favorecer la aparición de esta patología.

Muchos casos no son diagnosticados correctamente, sino que son hallazgos quirúrgicos. Es por ello que en este trabajo se tiene por objetivo la realización de una revisión bibliográfica más profunda sobre la patología ovárica tumoral para incidir en el conocimiento sobre los diferentes tipos de tumores según su grado histopatológico y etiopatogenia. Así mismo, también se pretende abarcar conceptos como la presentación clínica de la patología (signos clínicos), el examen clínico del tumor (examen físico, analíticas y estudio hematológico, técnicas de imagen, citología y biopsia), el diagnóstico diferencial con quistes ováricos, el manejo del tumor ovárico (tratamiento quirúrgico y/o quimioterapia) y el pronóstico según el grado y tipo histológico y la respuesta al tratamiento.

Abstract

Tumoral ovarian neoplasia in female dogs is a pathology with a low rate of appearance when compared to other reproduction system pathologies. However, the real incidence of ovarian tumors in this species goes unnoticed. The reason for this is that ovarian cancer increases with age and it is common to ovariectomies / ovariohysterectomies at early ages and therefore the absence of the genital tract avoids the pathology from ever developing.

The mentioned neoplasia can have a benign or a malignant behaviour and it affects different ovarian tissues and also other connected structures. There are risk factors like age or long-term use of synthetic estrogens (like diethylstilbestrol) in young bitches may help the onset of the pathology.

Several cases are not properly diagnosed and are found through surgery. This is why the goal in this project is to do a deep bibliographic review on the ovarian tumoral pathology to broaden the knowledge over different types of tumors according histopathological levels and its etiopathogeny. Moreover, it is intended to cover concepts such as clinical presentation of the pathology (clinical signs), clinical check of the tumour (physical, analytics and hematologic test, image techniques, cytology and biopsy), the differential diagnosis within ovarian cysts, the management of the ovarian tumour (surgical treatment and chemotherapy) and prognosis according level and histological type and response to treatment.

2. Introducción a la patología tumoral ovárica

Las neoplasias ováricas son poco frecuentes en la perra, constituyendo el 0.5-1.2 % del total de los tumores en la especie canina. Su prevalencia en hembras enteras es menor del 6.25% , por lo que el aparato genital de la perra se considera un lugar infrecuente para la aparición de tumores tanto primarios como secundarios (Withrow y MacEwen, 2012). Las razas más frecuentemente afectadas por este tipo de neoplasias son los Pastores alemanes, los Bóxers, Yorkshire terriers, Poodles y el Boston terrier (Patnaik y cols, 1987; Sforza y cols, 2003; Bertazzolo y cols, 2004.)

Una de las razones para que esta especie a penas presente neoplasias ováricas es que actualmente es frecuente que muchas perras sean esterilizadas mediante ovariectomías u ovariohisterectomías durante su juventud, hecho que hace disminuir la incidencia de este tipo de tumor (Jergens y cols, 1987).

Los tumores ováricos se presentan en perras de entre 5 y 15 años de edad. La etiología de las neoplasias es, en general, desconocida y multifactorial(González, 2005). A pesar de la baja prevalencia, el 80-90% de los tumores ováricos son de origen epitelial, el resto se originan del estroma sexual (células de la granulosa y células de la teca) y de células germinales. Los tumores de células epiteliales que se originan son: adenoma papilar, adenocarcinoma, cistoadenoma y carcinoma indiferenciado, de los cuales un 10% tienen probabilidad de metastatizar. Los tumores que se desarrollan en el estroma sexual son el tecoma, luteoma y tumor de células de la granulosa. Los tumores de células germinales son el disgerminoma, teratoma y teratocarcinoma (Moulton, 1990; Withrow y MacEwen, 2012).

Sin tener en cuenta los tumores de células germinales y algunos teratomas específicos, la mayoría de tumores ováricos se manifiestan en perras geriátricas (normalmente a partir de los 6 años). Los teratomas frecuentemente se encuentran en perras más jóvenes, menores de 6 años (Jergens y cols,1987).

Las neoplasias ováricas suelen ser casi siempre primarias, y la gran mayoría no son propensas a metastatizar, aunque se ha estimado que hasta el 30% de los tumores ováricos metastatizan con una malignidad que depende del tipo tumoral (los teratomas y adenocarcinomas son los que mayor tasa de metástasis presentan). Estos tumores metastatizan a nivel local, afectando al peritoneo, riñón o mesenterio (Kustritz, 2005).

3. Justificación y objetivos

Hoy en día la patología tumoral ovárica tiene una baja incidencia tanto en el sector de la veterinaria como en el de humana. Aún así, el estudio de dicha patología ha cobrado una relativa importancia en el ámbito de la reproducción y la oncología, ya que no deja de ser una neoplasia con serios efectos sobre la reproducción de la perra y su posterior esperanza de vida.

La necesidad de elaborar este estudio bibliográfico surgió de la poca importancia que se le da a la neoplasia ovárica en la perra, debido a que durante mis 5 años de estudio en el grado de veterinaria, ésta patología sólo ha sido mencionada y no se ha profundizado en su conocimiento debido al escaso número de casos que se dan en las consultas de reproducción.

Es por eso que el objetivo de este trabajo de fin de grado es profundizar en el conocimiento de la patología ovárica tumoral en la perra mediante la realización de una revisión bibliográfica y hacer especial incidencia en los diferentes tipos de tumores según su clasificación histopatológica y etiopatogenia. Así mismo, se persigue también abarcar conceptos como la presentación clínica de este tipo de tumor, su implicación y repercusión en el ámbito de la reproducción de la perra, el examen clínico del tumor (examen físico, analíticas y estudio hematológico, técnicas de imagen, citología y biopsia), el diagnóstico diferencial con los quistes ováricos, el estudio de la metástasis y diseminación, el manejo del tumor ovárico (tratamiento quirúrgico y/o quimioterapia/radioterapia) y el pronóstico según el grado y tipo histológico y la respuesta al tratamiento.

4. Metodología

Dichos objetivos, citados con anterioridad, se pretenden alcanzar con una metodología de trabajo basada en una revisión bibliográfica y en la realización de una búsqueda de casos clínicos del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza, con el fin de poder llevar a cabo un trabajo bibliográfico completo con un estudio de dicha patología incluyendo el perfil de la perra (edad de presentación y raza), forma de presentación clínica (hallazgo casual o sintomatología reproductiva), estudio histológico, tratamiento y posterior seguimiento del paciente.

5. Resultados y discusión

5.1 Anatomía del ovario

Los ovarios de la perra son órganos pares de pequeño tamaño, aplanados y de contorno oval elongado. Su situación anatómica se encuentra localizada a una corta distancia del polo caudal del riñón, a media distancia entre la última costilla y la cresta ilíaca. Estos órganos son considerados glándulas exocrinas (ya que producen ovocitos) y endocrinas (son productores de hormonas como la progesterona y estrógenos).

En su estructura se pueden diferenciar dos partes pero sin separación evidente, la parte externa o corteza y la parte interna o médula. La corteza está compuesta por un epitelio de superficie plano o cúbico conocido como epitelio germinal. Debajo del epitelio aparece una capa de tejido conectivo fibroso denominado túnica albugínea y hacia el interior hay un tejido conectivo laxo en donde aparecen los ovocitos y los folículos. Ésta posee muchos folículos en diferentes estados de desarrollo o bien cuerpos lúteos, células intersticiales y elementos del estroma. La médula tiene grandes vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios, todos inmersos en una matriz de tejido conectivo laxo que contiene algunas bandas de músculo liso (Bernabé y cols, 2012).

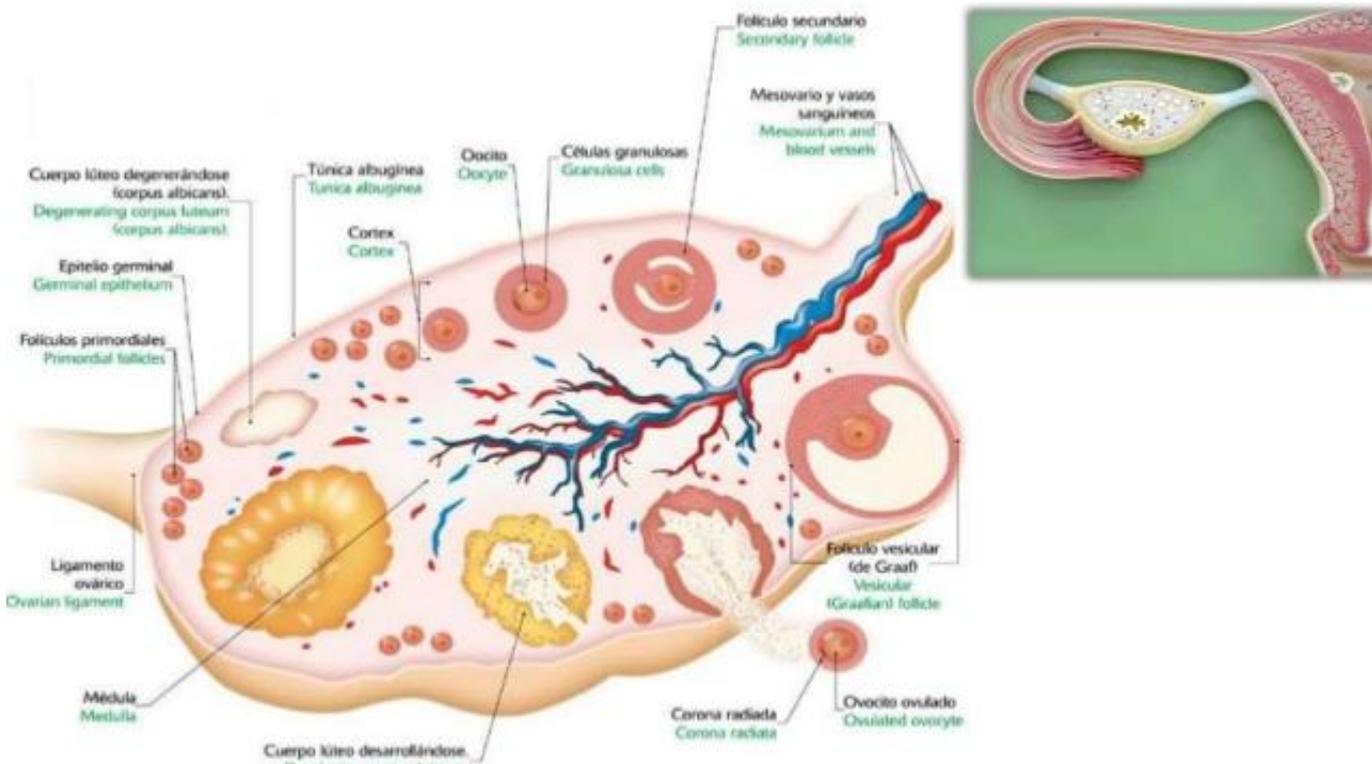


Figura 1. Ilustración histológica del ovario de la perra

<https://es.slideshare.net/julianazapatacardona/histologia-sistema-reproductor-fem>

Una característica del ovario de los carnívoros es que poseen Rete ovarii, la cual está compuesta por cordones sólidos revestidos por células epiteliales. El ovario de la perra de encuentra encerrado en un fino saco peritoneal, la Bursa o Bolsa ovárica, formada por el mesoovario y la mesosalpinx. La bolsa ovárica está abierta ventralmente a la cavidad peritoneal mediante una hendidura.

La irrigación ovárica proviene de las arterias ováricas (ramas directas de la aorta) y se encuentran inervados por los plexos renal y aórticos que acompañan a las ramas arteriales.

El ligamento suspensor del ovario, cuyo origen es la fascia transversal de la última costilla, tiene la función de sostener al ovario en el abdomen y mantenerlo en una posición relativamente fija. El Ligamento ovárico propio es corto y une el ovario al extremo craneal del cuerno uterino (Sisson, 1994).

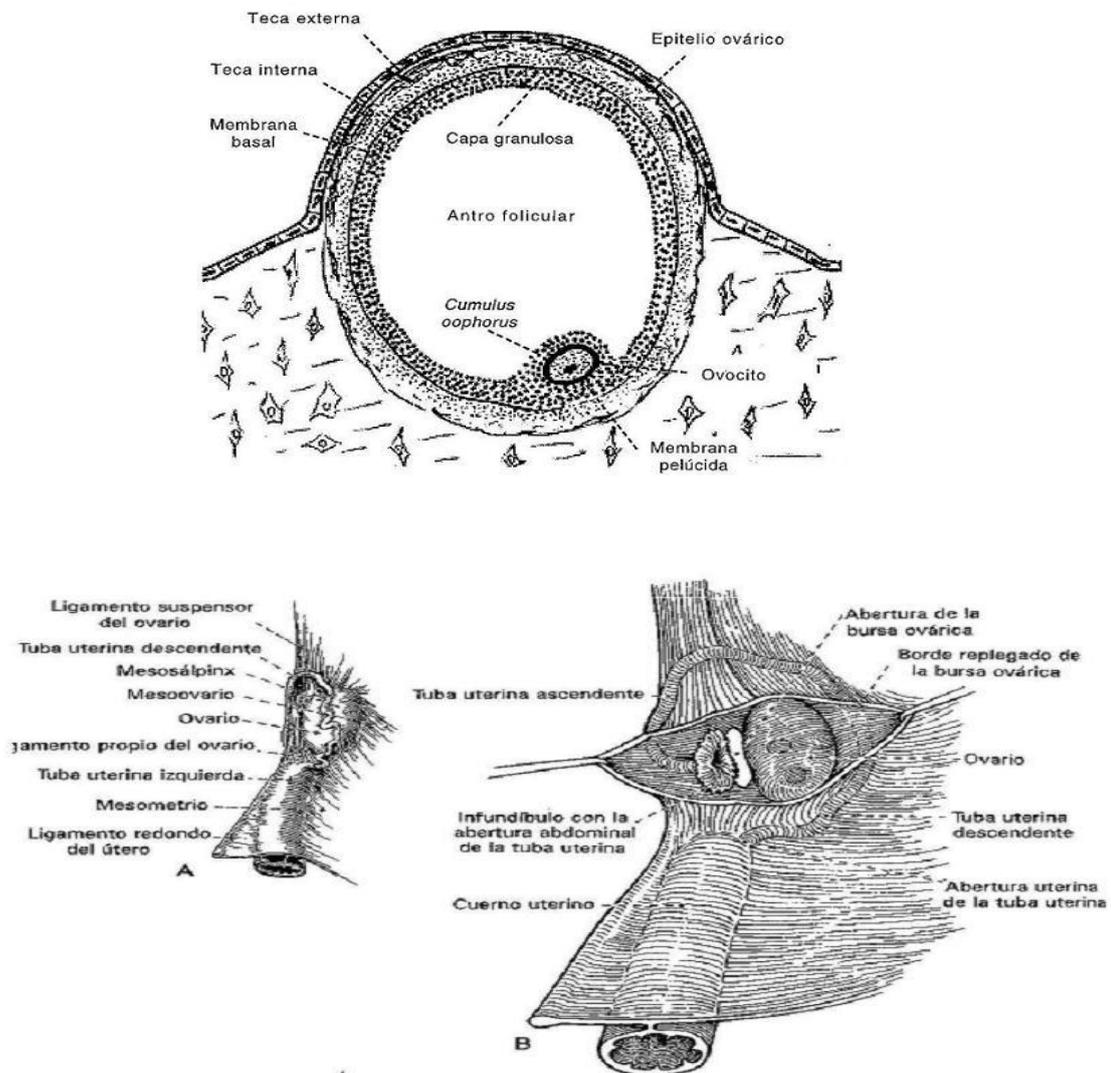


Figura 2 y 3. Estructura histológica y anatómica del ovario de la perra.

<http://www.crianzacanina.com/articulo,asp?id=422>

5.2 Etiología y clasificación

Los tumores ováricos se clasifican según el tipo de tejido de origen. Así pues, los diferentes tipos de neoplasias ováricas primarias se clasifican en tumores de la superficie epitelial, tumores del tejido estromal y tumores de células germinales tal como se muestra en la tabla nº 1 (Couto y Moreno, 2014).

Localización tumoral	Benigno	Maligno
Tumores de la superficie epitelial (40-50 % de casos)	Cistoadenoma Adenoma papilar	Cistoadenocarcinoma Adenocarcinoma papilar Carcinoma indiferenciado
Tumores del tejido gonadoestromal (35-50 % de casos)	Tecoma Luteoma	Tumor de células granulosas
Tumores de células germinales (6-20 % de los casos)	Teratoma	Disgerminoma Teratoma Carcinoma

Tabla 1. Clasificación de los tumores ováricos

	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	Tecoma 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 2. Clasificación y características relevantes de tumores ováricos caninos (Klein, 2001)

A parte de estas neoplasias primarias citadas con anterioridad, pueden aparecer neoplasias secundarias en el ovario, como pueden ser las metástasis de carcinoma u otros tumores del aparato reproductor (útero o cérvix) (White y Brearley, 2014).

A. TUMORES EPITELIALES

Los tumores ováricos epiteliales emergen de la superficie exterior del ovario y son los más comunes de los tumores ováricos (Withrow y MacEwen, 2012), con una incidencia del 40-50% (Cotchin 1961; Nielsen y col., 1976; Nielsen, 1983; Patnaik y col., 1987).

La diferenciación entre tumores benignos y malignos puede ser dificultosa y su diagnóstico usualmente está basado en el tamaño, índice mitótico, invasión dentro del estroma ovárico, extensión dentro de la bolsa ovárica y peritoneo adyacente (Herron, 1983; Nielsen, 1983). Se reconocen formas papilares o quísticas tanto en tumores benignos como malignos.

En los tumores ováricos un aumento de tamaño se puede considerar un criterio de malignidad. Los tumores malignos incluyen adenocarcinomas papilares, adenocarcinomas tubulares y adenocarcinomas indiferenciados. Los tumores benignos son adenomas papilares y cistoadenomas.

El cistoadenoma se origina a partir del rete ovarii, es generalmente unilateral y consiste en múltiples quistes de paredes delgadas que contienen un fluido claro y poco denso (Nielsen y col., 1976; Herron, 1983; Withrow y MacEwen, 2012). El adenoma papilar y el adenocarcinoma papilar pueden ser bilaterales (Nielsen y col., 1976; Herron, 1983; Patnaik y col., 1987).

El término 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.

Según estudios llevados a cabo en la Italian Society for Veterinary Sciences; (SISVET) (Sforna y col, 2003), el 48% de los adenocarcinomas metastatizan en la cavidad peritoneal y hacia los ganglios linfáticos intraabdominales, el omento y el hígado. Normalmente, los adenocarcinomas aparecen en forma de agrandamiento quístico, y en el corte de superficie estos quistes presentan un líquido amarillento marronáceo.

Tanto los adenomas como los adenocarcinomas se suelen proyectar en forma de árbol o coliflor hacia la luz de la cavidad quística. Frecuentemente se suelen subclassificar como "papilar" o "quístico".

La incidencia de hiperplasia de la estructura epitelial se incrementa con la edad, así la neoplasia y la hiperplasia del epitelio se pueden dar conjuntamente (Meuten, 2002).

B. TUMORES DEL ESTROMA

Incluyen tumores benignos como el tecoma y luteoma y tumores malignos como el de células de la granulosa, siendo éste el tumor estromal más frecuente de todos los tumores ováricos, cuya incidencia se aproxima al 50% (Dow, 1960; Cotchin, 1961; Nielsen y col., 1976; Herron, 1983; Patnaik y col., 1987). Estos tumores estromales de cordones sexuales se originan a partir de células gonadales especializadas del ovario, las cuales son responsables de la producción de estrógenos y progesterona entre otros, lo que indica que la mayoría de estos tumores son hormonalmente funcionales y tienen capacidad para poder sintetizar hormonas esteroideas (Meuten, 2002; Withrow y MacEwen, 2012). A continuación se describen algunas características:

- Los tumores de las células de la granulosa son generalmente unilaterales, con una superficie lisa, firmes y lobulados, aunque frecuentemente al realizar un corte sagital de la masa tumoral puedan aparecer áreas poliquísticas. Estos tumores pueden ser bastantes grandes (Cotchin, 1961; Patnaik y col., 1987; Buijtels y col, 2010). La mayoría de los tumores de las células de la granulosa han demostrado tener un comportamiento maligno en los caninos (Buijtels y col, 2010), llegando a metastatizar a zonas como los ganglios linfáticos sublumbar, hígado, páncreas, pulmón, riñón y omento. También ha sido demostrada una carcinomatosis peritoneal (siembra de células tumorales) por esta neoplasia (Johnston y cols,2001).

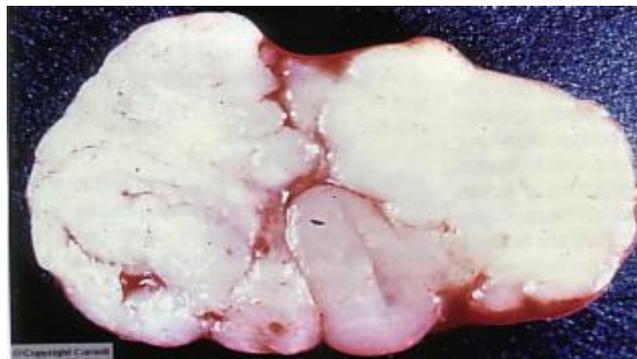


Figura 4. Imagen de un tumor de células de la granulosa

<http://www.vetpraxis.net/2009/05/21/tumores-ovaricos-en-perras/>

- Los tecomas son generalmente benignos, pero presentan un crecimiento expansivo sin metástasis (Nielsen y col., 1976; Nielsen, 1983).
- Los luteomas han sido raramente observados y estudiados. Su comportamiento biológico es considerablemente benigno (Yamini y col., 1997).

C. TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

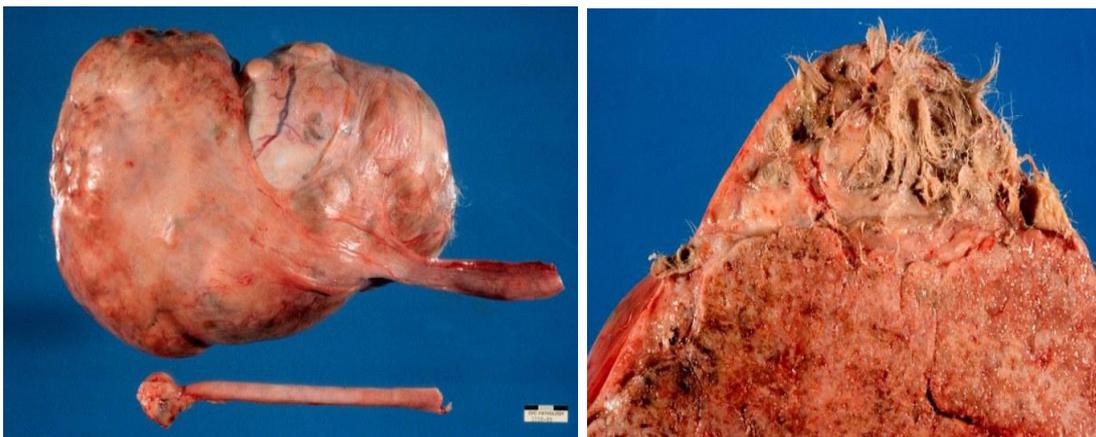
Los tumores de células germinales engloban al disgerminoma y teratoma, ambos tumores con una muy baja incidencia pero con un comportamiento muy maligno. Comprenden del 6 al 12% de los tumores ováricos caninos (Cotchin, 1961; Patnaik y col., 1987; Withrow y MacEwen, 2012).

- Los disgerminomas se originan a partir de células germinales indiferenciadas primordiales del ovario. Estos son muy similares a su tumor testicular análogo, el seminoma testicular en el perro (Meuten, 2002). Han sido descritos disgerminomas bilaterales, no obstante la mayoría suelen ser unilaterales (Dehner y col., 1970; Andrews y col., 1974). Su crecimiento suele ser expansivo y puede llegar a alcanzar un gran tamaño (de 6 a 15 cm de diámetro alrededor del ovario), con una superficie lisa externa y lobulada de color blanco grisáceo (Moulton, 1990). Hasta un 20% de los casos metastatiza a ganglios linfáticos regionales y órganos abdominales adyacentes como el hígado, riñón, omento, páncreas y glándulas adrenales. Se presenta en animales adultos geriátricos, sin prevalencia de raza (Theilen y Madewell, 1988).



Figura 5. Imagen de un disgerminoma
<http://www.vetpraxis.net/2009/05/21/tumores-ovaricos-en-perras/>

- Los teratomas son tan poco frecuentes como los disgerminomas. Presentan áreas sólidas que contienen pelo y material sebáceo, pero pueden estar presentes otros tejidos. A pesar de que se produce la correcta diferenciación de las células germinales, puede haber presencia de tejidos procedentes de dos o más capas germinales. Así, pueden coexistir junto con el tejido ovárico tejidos procedentes del ectodermo (pelo, glándulas sebáceas o tejido nervioso), mesodermo (cartílago, hueso, dientes o músculo) y/o endodermo (epitelio intestinal o respiratorio). Macroscópicamente los teratomas son masas irregulares, firmes y no quísticas de un tamaño variable, entre 1-12 cm de diámetro y suelen ser unilaterales. La edad media de las perras que presentan teratomas es más baja, suelen aparecer a los 6 años. Los signos clínicos más frecuentes asociados a esta neoplasia son la distensión abdominal y la presencia de una masa palpable. En la mayoría de los casos, los teratomas no son funcionalmente activos, por lo que la masa tumoral solo se evidencia cuando alcanza un tamaño considerable, pudiendo llegar a calcificarse (Cotchin, 1961; Linder y cols.,1975, Jergens,1987; Withrow y MacEwen, 2012).



Figuras 6 y 7. Imágenes de un teratoma

http://www.uoguelph.ca/~rfoster/repropath/female/dog/female_dog_ovary.htm

5.3 Implicaciones del tumor ovárico en la reproducción

La presencia de cualquier tipo de tumor ovárico en la perra repercute en la reproducción de la misma si se decide que la perra sea reproductora, ya que esta patología da lugar a una infertilidad. Sin embargo, muchas perras no destinadas a la cría con patología ovárica tumoral no presentaban signos o estos han pasado desapercibidos (White y Brearley, 2014).

Los signos clínicos que una perra con tumores ováricos puede presentar son muy variables dependiendo del tejido de origen. La mayoría de los tumores epiteliales, al ser benignos no suelen presentar síntomas hasta que la masa ocupa un espacio considerable en la cavidad abdominal y repercute en los espacios vitales en donde aparecen los signos clínicos. Los tumores epiteliales pueden presentar ascitis, efusión pleural si ha habido metástasis en tórax. Los tumores de células germinales se han asociado con disfunción hormonal, pero normalmente están asociados también a signos clínicos debido a la ocupación de espacios vitales. Los teratomas en particular pueden alcanzar grandes tamaños y áreas de calcificación que a veces se pueden visualizar en las radiografías abdominales de rutina.

Los tumores ováricos pueden presentar los siguientes signos clínicos : piometra, estro anormal, descarga vaginal, dolor lumbar, distensión abdominal, letargia, anorexia y poliuria- polidipsia. Se debe de sospechar de patología tumoral de ovarios cuando la perra está entera y tiene un historial clínico de celos anormales (Morgan,1999).

Como ya se ha mencionado con anterioridad, muchos de estos tumores pasan clínicamente desapercibidos y se descubren como un hallazgo casual en el momento en que se realiza la ovariectomía u ovariohisterectomía.

Además de estos signos clínicos, los tumores de células de la granulosa en concreto, al ser hormono-funcionales y secretores de estrógenos y progesterona, pueden dar lugar a signos de hiperestrogenismo como por ejemplo estro prolongado, alopecia bilateral simétrica, hiperqueratosis, hiperpigmentación, hiperplasia mamaria, hiperplasia endometrial quística, descarga vulvo-vaginal sanguinolenta, inflamación de la vulva, atracción de los machos y raramente mielosupresión o anemia aplásica.

Raramente los tecomas son funcionales y producen estrógenos y los luteomas pueden tener efectos secundarios masculinizantes (Lacroix, 2005).

5.4 Condiciones pseudotumorales (quistes ováricos)

En la patología ovárica pueden aparecer condiciones pseudotumorales (quistes ováricos), por ello es importante tras la cirugía diferenciarlos histológicamente de los tumores histológicamente. Los quistes ováricos se clasifican en dos grupos: los quistes no funcionales (que provienen del epitelio o de la rete ovarii y no producen hormonas) y los quistes funcionales (quistes foliculares y luteínicos). Los quistes ováricos o paraováricos son bastante comunes en las perras y a veces se pueden llegar a confundir con procesos neoplásicos. Estos quistes pueden desarrollarse a partir de tejidos del propio ovario o tejidos adyacentes a éste. Según un estudio, se ha reportado que un 90% de las perras geriátricas presentaban quistes ováricos o paraováricos (Kustritz, 2005).

- Los quistes más comunes son los quistes foliculares (funcionales y secretores de estrógenos), que se dan debido a un incorrecto mecanismo de ovulación por insuficiencia de LH o estrógenos, en el cual se da la persistencia de los folículos de Graff. Estos quistes foliculares a veces pueden estar parcialmente luteinizados, y debido a su capacidad de producir hormonas sexuales (estrógenos), pueden confundirse con tumores de células de la granulosa. Los quistes foliculares suelen producir proestro o estro prolongado (Martí, 2011).
- Los quistes luteínicos (también funcionales) suelen ser productores de progesterona, y su aparición es debida a una alteración en el proceso de la luteolisis. La secreción de progesterona retroalimenta negativamente el eje hipotálamo-hipófisis y se suprime la secreción de LH y FSH. Es común en este tipo de quiste que las perras presenten un diestro prolongado, lo cual se confunde con un anestro, y el quiste pasa desapercibido por el propietario a no ser que éstos quieran cruzar a la perra y adviertan que la perra no entra en celo (Martí, 2011).
- Otro tipo de quiste que se puede encontrar en la perra es el remanente quístico de los túbulos mesonéfricos (no funcional), que se pueden localizar en ambos polos del ovario (Kustritz, 2005). La terminología más común para denominarlos es la de quistes paraováricos.
- Los quistes subepiteliales se originan de capas normales de células epiteliales que recubren los ovarios. Estas células sufren una hiperplasia y distensión, dando lugar al quiste (Martí, 2011).
- Los quistes de la rete ovarii son menos comunes y se originan debido a que la rete ovarii tiende a dilatarse a medida que la perra envejece y se hace visible adoptando una estructura quística que parte de la zona medular del ovario (Martí, 2011).

5.5 Tumores secundarios o metastáticos

Los ovarios son un extraño sitio en donde se puedan producir metástasis. No obstante, se han reportado metástasis de neoplasias de mama, intestinales, linfoma y carcinoma pancreático. Sin embargo, se ha demostrado que tumores como los carcinomas y sarcomas metastatizan en el ovario debido a que presenta una buena vascularización. (Meuten, 2002).

La metástasis es una característica de malignidad del tumor. Generalmente, la metástasis se produce por la invasión de las células epiteliales a través de la membrana basal, al atravesar el estroma, penetrar en los vasos sanguíneos y/o linfáticos y posteriormente difundir a áreas o localizaciones más distantes. Sólo un pequeño porcentaje de células cancerígenas circulantes en el torrente sanguíneo logra desarrollar una acción metastática, aunque se ha visto que la relación entre los tumores ováricos y los tumores de mama están íntimamente ligados (DeVita y col., 2008).

Hay una variedad bastante amplia de productos de genes implicados en la metástasis de cáncer de ovario. Estos productos engloban a los receptores de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el factor de crecimiento ligado a la insulina (IGFRs) y quinasas (JAK/STAT). No obstante, la difusión vía directa de las células ováricas neoplásicas hacia la cavidad peritoneal, desempeña un papel mucho más importante y crítico que la metástasis en la progresión del cáncer de ovario. Este proceso se denomina diseminación (DeVita y col., 2008).

La metástasis de los carcinomas y adenocarcinomas (tumores epiteliales) ocurre con frecuencia después de la rotura de quistes que contienen la neoplasia o la invasión del tumor a través de la cápsula del ovario, llevando a la implantación de la neoplasia dentro de la cavidad abdominal, que a menudo es seguida por ascitis y distensión abdominal subsecuente a obstrucción linfática (Meuten, 2002).

La metástasis de tumores estromales en la perra se da en los nódulos linfáticos regionales o se implanta en la cavidad peritoneal mediante vía sanguínea (Meuten, 2002).

En resumen, aquellos tumores ováricos metastáticos que ocurren en la perra surgen principalmente de adenocarcinomas pancreáticos, carcinomas uterinos y adenocarcinomas mamarios (Theilen y Madewell, 1988).

5.6 Diagnóstico y avances en la patología tumoral ovárica

La historia clínica y la anamnesis de la perra son de gran importancia, ya que hechos como la presencia de ciclos irregulares, celos anormales o cualquier otro trastorno reproductivo nos puede encaminar hacia el diagnóstico de tumores ováricos (Purswell, 2001).

La evaluación de la perra comienza con una buena anamnesis, con el fin de obtener la mayor información posible sobre su vida reproductiva, y sigue con la realización de un examen exhaustivo del aparato reproductor para poder detectar presencia de alteraciones fisiológicas. (Lacroix, 2005).

En el examen físico, a la palpación, la presencia de una masa abdominal en perras sin esterilizar o que presentan alteraciones del aparato reproductor, los tumores ováricos deberían de considerarse dentro del diagnóstico diferencial.

A la palpación, se encuentran localizados próximos al polo caudal del riñón, con un tamaño grande y pedunculados. Los tumores ováricos normalmente son más móviles que los tumores renales a la palpación (White y Brearley, 2014).

Otro método diagnóstico es la radiografía. Cuando en la radiografía abdominal aparecen calcificaciones dentro de las masas ováricas, este tipo de hallazgo sugiere la presencia de un teratoma. Siempre se recomienda realizar placas de tórax para descartar posible metástasis en pulmones. La píelografía endovenosa podría ser beneficiosa para diferenciar tumores ováricos de tumores renales (White y Brearley, 2014).

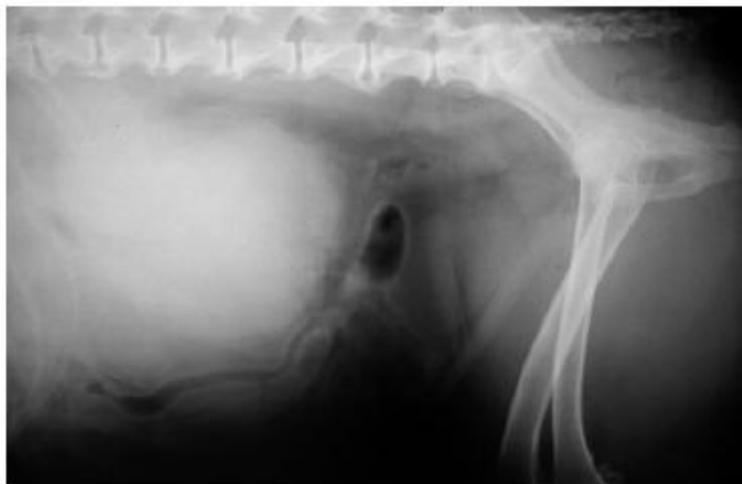


Figura 8. Radiografía de tumor ovárico

Imagen obtenida de Withrow and MacEwen's, Small Animal Clinical Oncology, cortesía del Dr. T. Schwarz, Universidad de Edimburgo.

En cuanto al diagnóstico por ultrasonidos de los tumores ováricos caninos, está bastante bien estudiado y descrito. Un porcentaje bastante grande de tumores ováricos son diagnosticables mediante ecografía, y la mayoría se corresponde con tumores sólidos, muchos de los cuales es probable que representen una neoplasia maligna. Cuando se trata de tumores benignos, generalmente se presentan en forma de masas quísticas con un contorno regular y definido. Con los ultrasonidos se puede determinar el tamaño, forma y contenido de la masa ovárica. Los ovarios tienen un tamaño relativamente pequeño, con lo cual cuando se ven afectados por una neoplasia resulta difícil poder diferenciar el tejido ovárico normal mediante ecografía (Poffenbarger y Feeney, 1986; Goodwin y col., 1990; Diezbru y col., 1998).

El diagnóstico ecográfico de masa ovárica se realiza por exclusión de otras masa (esplénicas, renales y nódulos linfáticos). Según la textura que presenten, los tumores ováricos se clasifican en:

- a) Sólidos (adenocarcinoma y tumores de células de la granulosa).
- b) Sólidos con componentes quísticos (adenocarcinoma, tumor de células de la granulosa y disgerminomas).
- c) Quísticos (adenomas y teratomas).

Todas las masas citadas con anterioridad presentan una imagen hipocóica homogénea, con contornos bien definidos. Las estructuras quísticas que se pueden presentar tienen de 0.2 a 3.5 cm de diámetro y son anecoicas, con paredes lisas, redondeadas y con refuerzo ecogénico posterior. El tamaño del tumor, para ser visible por ecografía, tiene que ser mayor a 3.5 cm hasta los 10 cm de diámetro (Ackerman, 1991).

El uso de Doppler color para poder diferenciar tumores benignos de malignos en los caninos está aún en fase de investigación (Saharrea, 1999).



Figura 9. Ecografía de tumor ovárico

http://vetdergikafkas.org/uploads/pdf/pdf_KVFD_2117.pdf

La medición de las hormonas implicadas es otro método diagnóstico y se basa en la detección de concentraciones anormales en sangre de estrógenos y progesterona mediante el radioinmunoanálisis (RIA) y las pruebas de ELISA.

Para la progesterona las unidades se expresan en ng/ml y para los estrógenos en pg/ml. La secreción de estas hormonas se ve afectada por otros factores como la edad, sexo, raza y ciclos circadianos, por eso es muy importante no basar el diagnóstico exclusivamente con estos resultados y contrastarlos con otras pruebas diagnósticas. Es necesario la toma de varias muestras para poder medir el nivel basal hormonal y así poder detectar sus fluctuaciones (Matamoros y Gómez, 2002).

La evaluación mediante citología del líquido abdominal (cuando se presenta ascitis) es una técnica poco usada, ya que en la mayoría de casos sólo revela la presencia de trasudado modificado obtenido del líquido pleural o abdominal.

El método diagnóstico más efectivo y definitivo es realizar una biopsia escisional mediante ovariectomía para histopatología. Las coloraciones especiales y la inmunohistoquímica facilitan las observaciones morfohistoquímicas. Cuando se detecta el tumor, se puede realizar un aspirado con aguja fina o una biopsia directa. Si el tumor es más pequeño, lo mejor es realizar una aspiración con aguja fina con la ayuda de ultrasonidos como guía. Sin embargo, cuando el tumor se detecta como un hallazgo casual en una ovariohisterectomía u ovariectomía, el diagnóstico se realiza sobre una muestra de biopsia escisional (Ettinger, 2000).

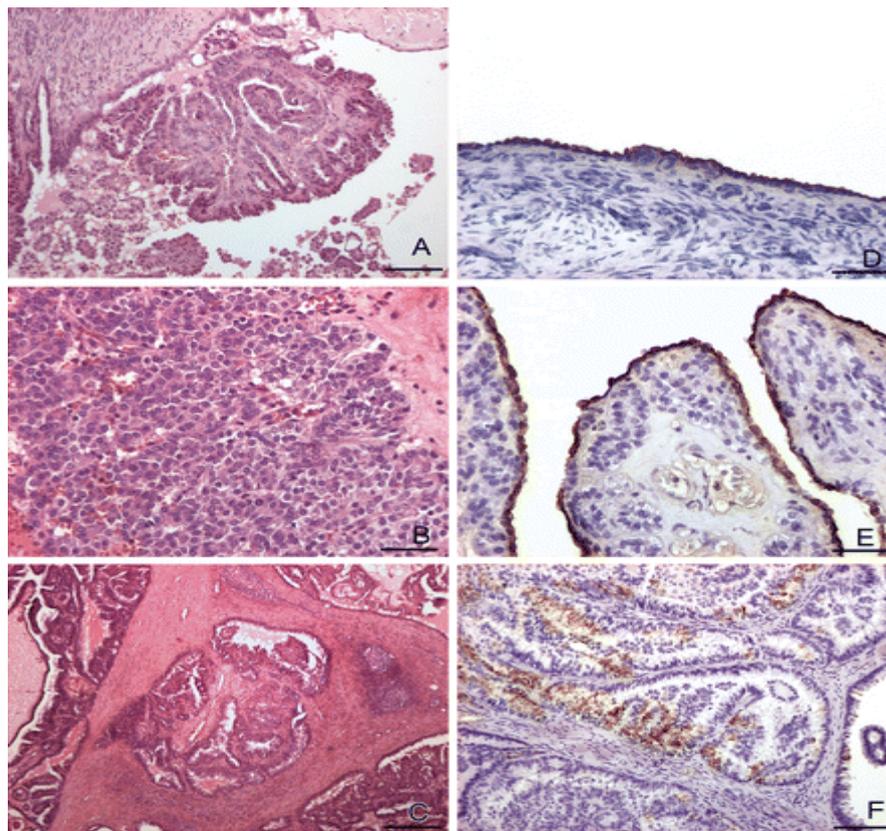


Figura 10. Varias imágenes histológicas de adenocarcinomas
<http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1040638711416848>

A, B, C, E, F: adenocarcinoma ovárico
D: ovario normal

En estos últimos años se han publicado trabajos que hablan de marcadores moleculares de utilidad para ser usados para definir el origen de determinados tumores ováricos. (Akihara y col., 2007) y avanzar en el conocimiento sobre la carcinogénesis de esta patología (Riccardi y col., 2007).

5.7 Pronóstico y tratamiento de los tumores ováricos

a) Sistema de clasificación y factores pronóstico:

Hay poca disponibilidad de datos acerca del pronóstico de vida de la perra con patología tumoral ovárica.

El pronóstico de vida reportado para los disgerminomas con sólo tratamiento quirúrgico es de aproximadamente unos 4 años, mientras que para los teratomas con el mismo tratamiento fue de hasta 6 años. El pronóstico es más favorable cuando el tumor es completamente escindido por la cirugía, es decir, cuando se realiza ovariectomía. Si hay evidencia de diseminación y/o metástasis, el pronóstico es desfavorable (Greenlee y Patnaik, 1985).

La extensión, el sistema TNM y el grado histológico (porcentaje de células indiferenciadas presentes en el tejido tumoral) son más importantes que el tipo histológico específico.

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

Tabla 3. Grado histológico de los tumores ováricos (Casciato y Lowitz, 2001).

La extensión del tumor también afecta al pronóstico. Los tumores borderline o “tumores de bajo potencial maligno”, son tumores malignos que permanecen confinados en el ovario durante mucho tiempo. Pueden aparecer como implantes peritoneales y algunos crecen progresivamente, provocando obstrucción intestinal y muerte a largo plazo (Casciato y Lowitz, 2001).

La presencia de ascitis es un factor pronóstico de malignidad.

Sistema TNM para tumores ováricos (Owen, 1980)

El sistema TNM es un método de estadiaje de neoplasias para agrupar a los pacientes según su pronóstico. El objetivo que persigue este sistema es el correcto estadiaje de los diferentes tumores para poder llevar a cabo un manejo clínico, decisión terapéutica (primaria o adyuvante), evaluación y pronóstico.

El sistema TNM se divide en dos clasificaciones, una llamada pre-tratamiento o clasificación clínica y otra denominada post-quirúrgica o histopatológica.

Determinación del TNM pre-tratamiento o clasificación clínica

- T: Tumor primario (determinado por un examen clínico, quirúrgico o de diagnóstico por imagen).
 - a. T0: No hay evidencia de tumor.
 - b. T1: Tumor limitado a un solo ovario.
 - c. T2: Tumor en ambos ovarios
 - d. T3: Tumor invadiendo la bolsa ovárica.
 - e. T4: Tumor invadiendo estructuras adyacentes.

- N: Nódulo linfático (determinado mediante examen quirúrgico o de diagnóstico por imagen).
 - a. N0: No hay evidencia de compromiso ganglionar.
 - b. N1: Ganglio linfático regional comprometido

- M: Metástasis (determinado mediante exploración clínica, quirúrgica o de diagnóstico por imagen).
 - a. M0: No hay evidencia de diseminación y/o metástasis.
 - b. M1: Evidencia de diseminación y/o metástasis en otros órganos.
 - I. M1a: Diseminación en cavidad peritoneal.
 - II. M1b: Metástasis en otro sitio diferente a la cavidad peritoneal.
 - III. M1c: Ambas, diseminación en cavidad peritoneal y metástasis en otro órgano.

Determinación del TNM post-quirúrgica o histopatológica

- pT: Determinado por histopatología.
- pN: Determinado por histopatología.
- pM: Determinado por histopatología.

b) Tratamiento de los tumores ováricos:

El tratamiento quirúrgico basado en una ovariectomía completa es el tratamiento de elección para los tumores ováricos. Durante la intervención quirúrgica, el cirujano debe manipular los tejidos con sumo cuidado para evitar la diseminación de células tumorales a otros órganos cercanos. Una vez finalizada la intervención, es muy importante llevar a cabo un examen exhaustivo de todas las superficies serosas y biopsiar las lesiones que puedan ser sospechosas de metástasis, además, este examen nos permite clasificar el tumor ovárico según el sistema TNM (McEntee, 2002).

Algunos estudios dan soporte al tratamiento exitoso con quimioterapia adyuvante. El uso de cisplatino se debe considerar a la hora de realizar un tratamiento quimioterápico para controlar la efusión maligna intracavitaria. Los protocolos combinados con compuestos derivados del platino (en especial los taxanos) se consideran protocolos de elección en pacientes humanos, pero aun no se ha podido probar su efectividad en la especie canina (Moore y col., 1991; Olsen y col., 1994).

A. Tratamiento quirúrgico:

El tumor ovárico se debe extraer mediante ovariectomía u ovariectomía intacta, y se tienen que enviar muestras para su análisis histológico. Una vez realizada la escisión de los ovarios, es recomendable realizar lavados peritoneales con suero salino.

Posteriormente se realiza la exploración sistemática de todas las superficies peritoneales y viscerales. Todas las áreas sospechosas, o con adherencias de las superficies peritoneales deben biopsiarse.

A continuación se exploran las áreas retroperitoneales para evaluar los ganglios aórticos lumbares e ilíacos internos. Todo ganglio que se vea aumentado de tamaño se debería enviar para su análisis histológico.

Como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento indicado es siempre la resección quirúrgica del tumor primario. En caso de que haya grandes masas tumorales o una neoplasia muy diseminada, como tratamiento quirúrgico paliativo está indicado realizar una cirugía citoreductiva. La quimioterapia puede utilizarse en pacientes con implantes invasivos (Olsen y col., 1994).

B. Tratamiento quimioterápico de los tumores de ovario: (Withrow y MacEwen, 2012).

- Hasta T3N1M0: La quimioterapia con compuestos de platino (Cisplatino o Carboplatino, éste último más usado debido a que presenta menos efectos secundarios) junto con Paclitaxel o Docetaxel (taxanos) durante 3 a 6 ciclos, es la terapia recomendada en la mayoría de los animales.

La dosis recomendada de Paclitaxel en perras es de 165 gr/m² mediante infusión intravenosa de aplicación lenta cada 3 semanas, durante 3 a 6 ciclos. El Cisplatino (infusión intravenosa de 50 a 70 mg / m² administrada con antieméticos cada 3 semanas). El Carboplatino (300 mg / m² vía intravenosa durante 10 a 15 minutos cada 3 semanas) se prefiere al Cisplatino debido a la reducida incidencia de náuseas, vómitos, ausencia de nefrotoxicidad y facilidad de administración. La mielosupresión y diarrea son los limitantes de la dosis tóxica .

Los taxanos utilizados clínicamente (Paclitaxel y Docetaxel) actúan estabilizando los microtúbulos contra la despolimerización e inhiben así la dinámica de reorganización necesaria para llevar a cabo funciones celulares. Esta alteración en la función de los microtúbulos causa una organización anormal de los microtúbulos del huso implicados en la segregación cromosómica durante la mitosis.

El uso clínico de los taxanos se complica por su escasa solubilidad y el uso de excipientes, incluyendo Cremophor (Paclitaxel) y Polisorbato 80 (Docetaxel) para permitir la administración intravenosa. Tanto el Paclitaxel como el Docetaxel se distribuyen rápidamente en todo el cuerpo y se eliminan lentamente por el metabolismo hepático y la excreción biliar. Las toxicidades asociadas con los taxanos incluyen reacciones de hipersensibilidad atribuibles al Cremophor y el Polisorbato 80 utilizado en la formulación. La diarrea y la neutropenia son las principales toxicidades limitantes de la dosis.

Los fármacos antitumorales que contienen platino actúan mediante la unión covalente al ADN a través de reacciones de desplazamiento que dan lugar a enlaces cruzados. Estos fármacos actúan bloqueando la separación de la hebra requerida para la replicación y transcripción. Tanto el Cisplatino como el Carboplatino se administran por vía intravenosa. El de ambos se produce principalmente a través de reacciones con agua y eliminación por unión a proteínas plasmáticas y tisulares. El Carboplatino se excreta predominantemente en la orina con aproximadamente el 65% de la dosis recuperada en la orina 24 horas después de la administración. Las toxicidades más comunes asociadas con las terapias de platino son vómitos y mielosupresión. La nefrotoxicidad puede ocurrir en la terapia con cisplatino, y se requiere diuresis forzada para evitar o disminuir la toxicidad renal.

- Todos los TNM más desfavorables al anterior: Se aplica quimioterapia adyuvante a la intervención quirúrgica por vía intraperitoneal, y se prosigue el tratamiento por vía endovenosa.
- Terapia adyuvante y cirugía citoreductiva: La extirpación del tumor primario y de tejidos con posible diseminación se conoce como cirugía citoreductiva o debulking. La realización de la disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales parece que aumenta la supervivencia del paciente. Una cirugía citoreductiva debe continuarse con tres a seis ciclos de quimioterapia.



Figura 11. Paclitaxel

<https://www.bms.com/>



Figura 12. Carboplatino

<https://www.pfizer.es/>

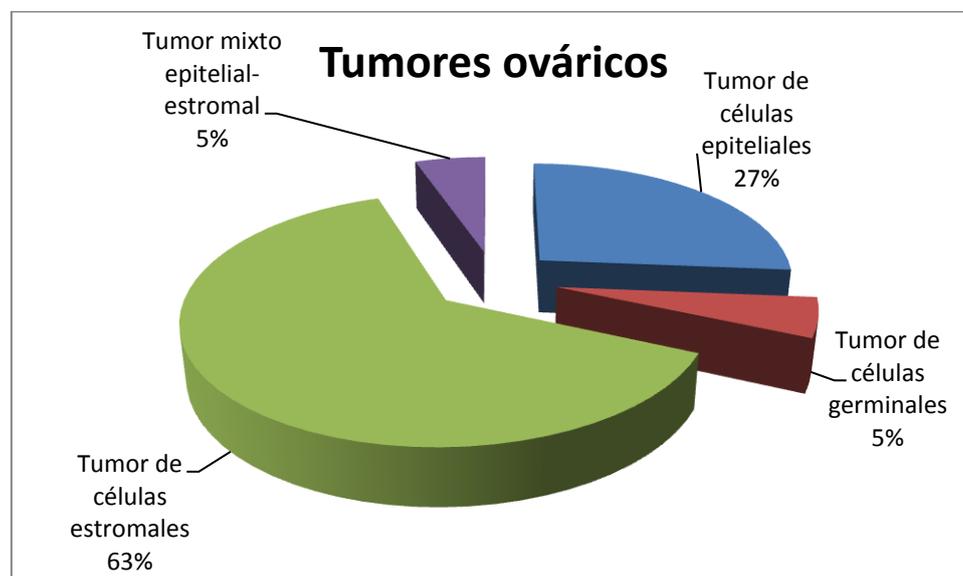
5.8 Estudio estadístico de la incidencia de tumores ováricos en el Hospital Veterinario de Zaragoza en los últimos 7 años

En el estudio estadístico realizado para completar este trabajo bibliográfico, me he dedicado a la búsqueda de casos de patología tumoral ovárica para poder comprobar la incidencia de esta patología en el hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza, así como sus características de presentación y la edad de aparición de la patología. Los casos recopilados de dicho estudio datan del 2010 hasta el 2017.

En ésta búsqueda, a lo largo de estos 7 años, se han registrado un total de 35 casos de patología ovárica: 19 casos de tumores ováricos con su correspondiente diagnóstico anatomopatológico y 16 casos de quistes ováricos.

Según el informe histológico, de estos 19 tumores ováricos, cinco eran tumores de células epiteliales, 1 era un tumor de células germinales, 12 eran tumores de células estromales y 1 era un tumor mixto epitelial-estromal.

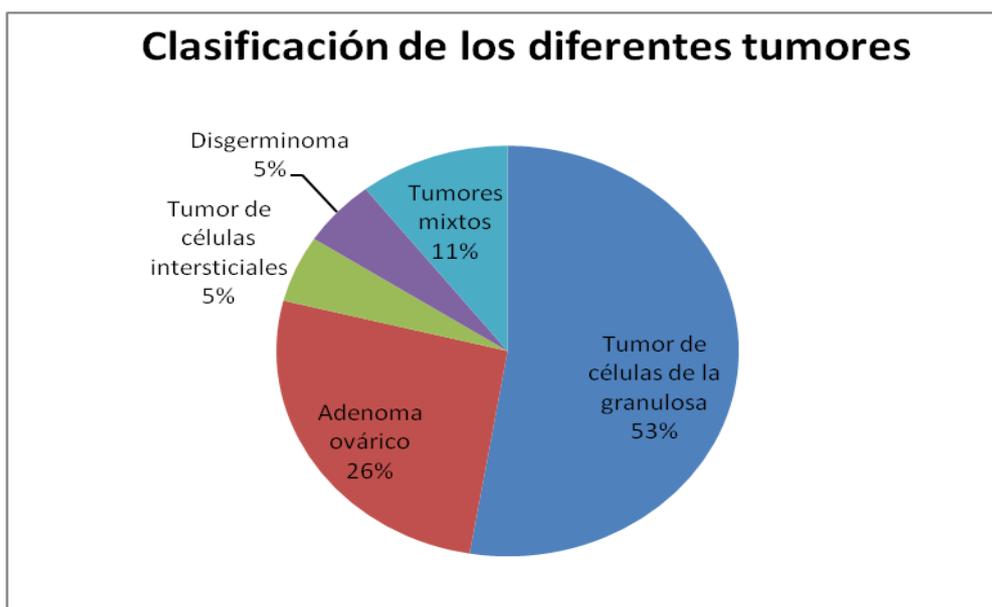
En esta gráfica se han clasificado los tumores en 4 grupos, de acuerdo a sus células de origen:



Tumor de células estromales	12 casos
Tumor de células epiteliales	5 casos
Tumor de células germinales	1 caso
Tumor mixto epitelial-estromal	1 caso

Así pues, se concluye que en este estudio, el tumor con mayor incidencia es el de células estromales, seguido del de células epiteliales, y el que menos incidencia tiene es el tumor de células germinales.

Una vez establecida la clasificación en los tres grandes grupos según las células de origen, se ha procedido a realizar una clasificación más específica del tipo de tumor:



Tumor de células de la granulosa	10
Adenoma ovárico	5
Tumores mixtos	2
Tumor de células intersticiales (luteoma)	1
Disgerminoma	1

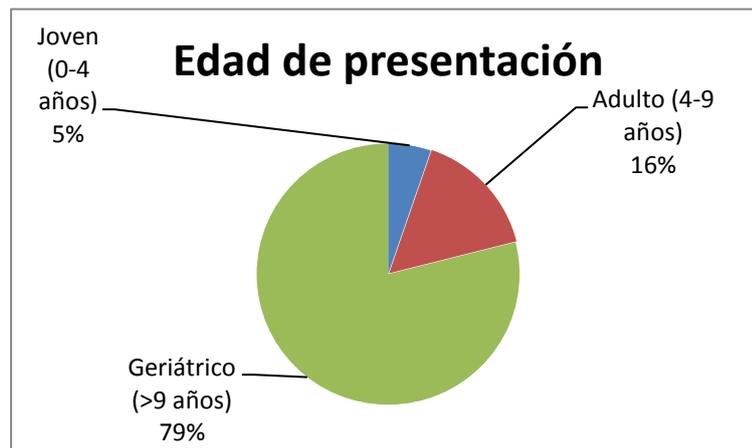
De ésta gráfica, podemos deducir que dentro de los tumores con mayor incidencia (tumor de células estromales), el más frecuente es el tumor de células de la granulosa, representando el 53%, y el menos frecuente es el luteoma, con una incidencia del 5%.

El adenoma ovárico, con una incidencia del 26%, es el tumor de células epiteliales más frecuente.

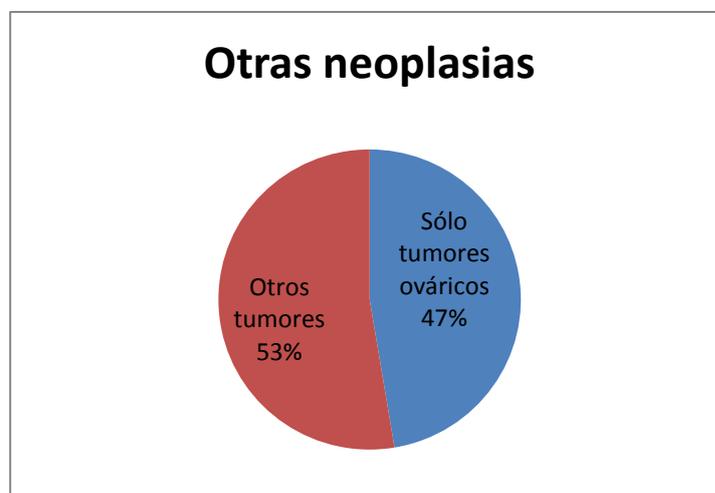
Dentro de los tumores de células germinales, el tumor que se presenta con mayor frecuencia es el disgerminoma aunque con una baja incidencia de tan solo el 5%.

En cuanto a los dos casos de tumores mixtos restantes, uno es un tumor mixto de células de la granulosa-luteoma y el otro un tumor de células de la granulosa-adenocarcinoma ovárico.

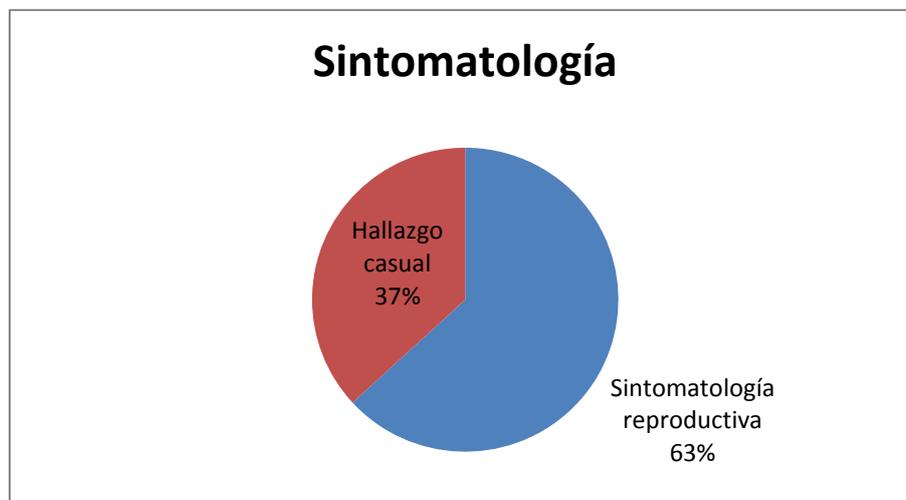
La edad de presentación de la patología tumoral ovárica, como bien indica la bibliografía, en la mayoría de casos se da en perras geriátricas, y es muy poco frecuente que se dé en perras jóvenes. En esta tabla queda representada la edad de aparición de ésta patología en los 19 casos estudiados:



En el estudio del historial clínico de las perras, se encontró que más de la mitad de las perras (53%) con tumores ováricos presentaron posteriormente otros tumores, principalmente tumores de mama hormonodependientes, a excepción de un caso de metástasis pulmonar. Esto explica la importancia de esta patología, ya que hay un importante porcentaje de metástasis.



De estos 19 casos, se estudió la sintomatología con la que la perra acudió a consulta, ya que hay una gran variación de síntomas, dependiendo de las características del tipo de tumor. Así pues, el 63% de los casos llegaron al hospital con sintomatología reproductiva, como por ejemplo secreción vaginal, celos irregulares y pseudogestación. Un 37% de los casos tumorales se hallaron casualmente después de haberse realizado una OHT y observar anomalías en el ovario al extraer los órganos.



6. Conclusiones

- Los tumores de ovario son una patología reproductiva que a menudo es diagnosticada y tratada demasiado tarde, con la consecuente invasión y diseminación de células tumorales a otras estructuras colindantes al ovario.
- Aunque estos tumores pueden presentar un comportamiento benigno, es importante detectarlo cuanto antes, prestando atención a cualquier tipo de alteración reproductiva que pueda presentar la perra y acudiendo al veterinario.
- Detectar un tumor ovárico en una fase inicial es muy difícil ya que en la mayoría de casos no se expresa una sintomatología que nos permita sospechar de dicha patología.
- El futuro de la curación de la patología tumoral ovárica yace en seguir realizando estudios histopatológicos y ensayos con nuevos fármacos para poder dar un tratamiento específicos para evitar la metástasis.
- Al ser una patología poco común, no hay muchos estudios actuales sobre la etiología de esta patología y la bibliografía existente es ya bastante antigua.
- Con la realización de una ovariectomía como tratamiento de elección y con quimioterapia adyuvante, la esperanza de vida de la perra puede aumentar.

Conclusions

- Ovarian tumour is a reproductive pathology which is often diagnosed and treated too late, with its consequent invasion and dissemination of the tumoral cells to other nearby structures of the ovary.
- Although tumors can have a benign behaviour, it is very important to detect them as soon as possible, paying attention to other kind of reproductive alterations that bitches can have and regularly visiting a vet.
- It's very difficult to detect an ovarian tumour in early stages because most cases do not present a clear symptom path.
- The future of ovarian tumoral pathology treatment relays in further histopathological studies and clinical research of new drugs to avoid metastasis.
- Unfortunately as this pathology is infrequent, there are not many studies about the etiology of the pathology and the existent bibliography is very old.
- With an ovariectomy as a treatment of choice and adjuvant chemotherapy, the life expectancy of the bitch is considered to be relatively good.

7. Valoración personal

Realizar este trabajo de fin de grado ha sido una experiencia muy provechosa, ya que he podido profundizar en el conocimiento de la patología tumoral ovárica, mediante la consulta y recopilación bibliográfica de libros y artículos de gran relevancia científica en el contexto de la veterinaria.

Además, he podido conocer más extensamente la etiopatogenia del tumor ovárico en perras, y estudiar más en profundidad los métodos diagnósticos y su tratamiento. De este modo, he podido aprender sobre esta patología, que en las clases de reproducción de 4º curso me despertó curiosidad por la poca importancia que se le da y falta de información y estudios que hay a día de hoy.

Agradecimientos:

Quiero agradecer a mis tutoras, la D^a María Victoria Falceto y la D^a María del Carmen Aceña, el haber colaborado activamente en la realización de este trabajo académico de fin de grado, prestándome ayuda, consejos, bibliografía y realizando correcciones a lo largo de toda la elaboración del trabajo.

Agradecer en particular al Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza los datos de los historiales clínicos de los casos sobre los cuales se ha realizado el estudio estadístico así como al Servicio de Anatomía Patológica del Departamento de Patología Animal de la Universidad de Zaragoza que elaboró la mayoría de los informes histopatológicos de dichos historiales clínicos.

8. Referencia bibliográfica

1. Ackerman, N. (1991) Radiology and ultrasound of urogenital disease in dogs and cats, College of Veterinary Medicine, Iowa State University Press.
2. 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.
3. Anderson, G.L. (1986) Granulosa cell tumor in a dog. Comp Cont Educ 8:158-168.
4. 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.
5. Bernabé, A., Navarro, J.A. y Pallarés, F.J (2012) <http://ocw.um.es/cc-de-la-salud/citologia-e-histologia-veterinaria/material-de-clase-1/tema32-reproductor-femenino-i.pdf>
6. Bertazzolo W, Dell'Orco M, Bonfanti U, DeLorenzi D, Masserdotti C, De Marco B, Caniatti M, Roccabianca P (2004) Cytological features of canine ovarian tumors: a retrospective study of 19 cases. J Small Anim Pract 45: 539-545.
7. Buijtel JJ, de Gier J, Kooistra HS, Kroeze EJ, Okkens AC. (2010) Alterations of the pituitary-ovarian axis in dogs with a functional granulosa cell tumor. Theriogenology 2010 73(1): 11-19
8. Casciato D.; Lowitz B. (2001) Oncología clínica. 4ta ed. Marban (Ed). Madrid. España. 3-28.
9. Cotchin, E. (1961) Canine ovarian neoplasms. Res Vet Sci 2:133-142.
10. Couto G., Moreno N. (2014) , Canine and feline oncology , Editorial Servet.
11. Dehner, H.J. ; Norris, H.J; Garner F.M. ; Taylor, H.B. Comparative pathology of ovarian neoplasms, 1970.
12. DeVita, V.; Hellman, S.; Rosenberger, S. (2008) Cancer: Principles and practice of Oncology. 8th. ed. Lippincott-Raven. 1487-1496.
13. 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.
14. Dow, C. (1960) Ovarian abnormalities in the bitch. J Comp Pathol 70:59-69.
15. Ettinger, S.; E. Feldman (2000). Textbook of veterinary internal medicine. W.B. Saunders Co. 5a Ed. Vol. 1. Philadelphia.

16. Greenlee, P.G.; Patnaik, A.K. (1985) Canine ovarian tumors of germ cell origin. *Vet Pathol* 22:117-122.
17. Gonzalez, M. 2005. "Infertilidad en una perra con historia de falla reproductiva recurrente asociada con tumor de células de la granulosa". *Revista colombiana de ciencias pecuarias*. Universidad de Antioquía. Vol. 18:3. Medellín, Colombia.
18. Goodwin, J.K.; Hager, D.; Phillips, L.; Lyman, R. (1990) Bilateral ovarian adenocarcinoma in a dog: Ultrasonographic diagnosis. *Vet Radiol* 31:265-267.
19. Herrón, M.A. (1983) Tumors of the canine genital system. *J Am Anim Hosp Assoc* 19:981-994.
20. Jergen, A.E.; Knapp, D.W. (1987) Ovarian teratoma in a bitch. *J Am Vet Med Assoc* 191:81-83.
21. Johnston SD., Kustritz MVR., Olson PNS.(2001) Disorders of the canine ovary. *Canine and feline theriogenology*. W.B. Saunders: 193-205
22. Kustritz, M.V.R. (2005) Manual de reproducción del perro y del gato, Department of Small Animal Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, University of Minnesota).
23. Lacroix, C.E. (2005). Alteraciones del aparato reproductor de la perra.
http://www.vet.unicen.edu.ar/ActividadesCurriculares/FisiopatologiadelaReproduccion/images/Documentos/2016/APARATO_REPRODUCTOR_DE_LA_PERRA_1.pdf
24. Linder, D., McCaw B.K., Hecht, F. (1975) Partenogenetic origin of benign ovarian teratomas. *N Engl J Med*. 292:63-66.
25. Martí S. (2014) Reproducción y neonatología canina y felina, Editorial Servet.
26. Matamoros, R. y C. Gómez (2002) Hormonas de utilidad diagnóstica en Medicina Veterinaria. *Arch. Med. Vet*. Vol. 34. 167-182.
27. McEntee, MC. (2002): Reproductive oncology, *Clin Tech Small Anim Pract* 17:133–149.
28. Meuten, D.J. (2002) Tumors in domestic animals, Fourth edition, Wiley Blackwell.
29. Morgan, R. 1999. Clínica de pequeños animales. Harcourt brace. 3a Ed. España.
30. Moore, A.S.; Kirk, C.; Cardona, A. (1991) Intracavitary cisplatin chemotherapy: Experience with six dogs. *J Vet Intern Med* 5:227-231.
31. Moulton, J.E. (1990) Tumours in Domestic Animals. 3rd ed. University of California Press, Berkeley, California.
32. Nielsen, S.W.; Misdorp, W.; McEntee, K. (1976) Tumours of the ovary. *Bull WHO* 53:203-215.

33. Nielsen, S.W. (1983) Classification of tumors in dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 29:13-52.
34. Olsen, J.; Komtebedde, J.; Lackner, A.; Madewell, B.R. (1994) Cytorreductive treatment of ovarian carcinoma in a dog. *J Vet Intern Med* 8:133-134
35. Owen, L.N. (1980) The TNM Classification of Tumors in Domestic Animals, Edit., World Health Organization, Geneva, 20-80.
36. Patnaik, A.K., Greenlee, P.G. (1987) Canine ovarian neoplasms: a clinicopathologic study of 71 cases, including histology of granulosa cell tumors, *Vet Pathol* 24:509-514.
37. 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.
38. Purswell (2001) Infertilidad en la perra. *Selecciones Veterinarias*. Vol. 9 -Nº2.
39. 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.
40. Saharrea C. (1999) Evaluación ecográfica de útero y ovario en la Perra. Cap. VI. Vol. VIII Nº 80.
41. Sforza, M, Brachelente, C, Lepri, E, et al (2003) Canine ovarian tumours: a retrospective study of 49 cases, *Vet Res Commun* 27(Suppl 1): 359-361.
42. Sisson, S. y Grossman, J.D. (1994). Anatomía de los animales domésticos. Edit. Salvat. 5a Ed. Vol. 2 Barcelona.
43. Theilen, G.H.; Madewell, B.R. (1988) Tumors of the urogenital tract. In *Veterinary Cancer Medicine*. Philadelphia 1367-373.
44. White, R.N. y Brearley, M. J. (2014) Manual de oncología veterinaria, 3ª edición, Ediciones S.
45. Withrow, S.J. y MacEwen, G.E. (2012) *Small Animal Clinical Oncology*, 5th edition, Elsevier.
46. Yamini B, VanDenBrink PL, Refsal KR (1997) Ovarian steroid cell tumour resembling luteoma associated with hyperadrenocorticism (Cushing's disease) in a dog. *Vet Pathol* 1997, 34: 57-60

9. Anexos

• TABLE 11-4 Relationship of Body Surface Area (BSA) to Weight in Dogs and Cats

WEIGHT TO BODY SURFACE AREA—DOGS

kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²
3.0	0.210	20.0	0.744	48.0	1.334
4.0	0.255	21.0	0.769	50.0	1.371
5.0	0.295	22.0	0.785	52.0	1.412
6.0	0.333	23.0	0.817	54.0	1.448
7.0	0.370	24.0	0.840	56.0	1.484
8.0	0.404	25.0	0.864	58.0	1.519
9.0	0.437	26.0	0.886	60.0	1.554
10.0	0.469	28.0	0.931	62.0	1.588
11.0	0.500	30.0	0.975	64.0	1.622
12.0	0.529	32.0	1.018	66.0	1.656
13.0	0.553	34.0	1.060	68.0	1.689
14.0	0.581	36.0	1.101	70.0	1.722
15.0	0.608	38.0	1.142	72.0	1.755
16.0	0.641	40.0	1.181	74.0	1.787
17.0	0.668	42.0	1.220	76.0	1.819
18.0	0.694	44.0	1.259	78.0	1.851
19.0	0.719	46.0	1.297	80.0	1.882

Tabla 4. Relación entre el área del cuerpo y el peso del perro
(Withrow y MacEwen,2012).

Tratamiento con un solo fármaco		Tratamiento con múltiples fármacos	
Ventajas	Desventajas	Ventajas	Desventajas
Reducción de costes. Reducción de riesgo de toxicidad. Disminución del tiempo de hospitalización.	Reducción en la eficacia. Ausencia de control sobre el tumor, posiblemente por crecimiento de clones resistentes al fármaco.	Mayor eficacia. Desarrollo de resistencia al fármaco más lento.	Incremento en los costes. Incremento en el riesgo de toxicidad. Incremento del tiempo de hospitalización.

Tabla 5. Ventajas e inconvenientes de la quimioterapia con un solo fármaco o múltiples
(White y Brearley, 2014).