

Laporan Kasus: Obstruksi Rektum dan Uretra Akibat Fibroma Serviks pada Anjing *Golden Retriever*

(RECTAL AND URETRA OBSTRUCTION DUE TO FIBROMA CERVICES
IN GOLDEN RETRIEVER DOG: CASE REPORT)

I Nyoman Suartha^{1*}, I Wayan Wirata², I Wayan Gorda³,
Agatha Serena Lumban Tobing³, I Ketut Eli Supartika⁴

¹Laboratorium Penyakit Dalam Veteriner

²Laboratorium Bedah Veteriner

³Mahasiswa Program Pendidikan Profesi Dokter Hewan
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana Denpasar
Jl. Sudirman Sanglah, Denpasar Bali, Indonesia 80234

⁴Laboratorium Patologi, Balai Besar Veteriner Denpasar
Jl Raya Sesetan, Banjar Pegok, Denpasar, Bali, Indonesia 80232

*Email: nyoman_suartha@unud.ac.id

ABSTRAK

Obstruksi rektum pada anjing umumnya disebabkan oleh benda asing seperti tulang atau feses yang keras, sedangkan obstruksi uretra umumnya disebabkan oleh kalkuli. Kasus obstruksi rektum dan uretra karena tumor atau neoplasia pada saluran reproduksi betina anjing jarang terjadi. Fibroma merupakan salah satu jenis tumor jinak yang menyerang jaringan fibroblas. Bentuk tumor itu mengakibatkan sumbatan pada saluran pencernaan dan urinaria. Tulisan ini bertujuan untuk mengangkat kasus obstruksi rektum dan vesika urinaria pada anjing. Anjing ras *Golden retriever* jenis kelamin betina, umur 4 tahun datang ke Rumah Sakit Hewan Pendidikan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, Bali. Anjing datang dengan keluhan lemah (lethargi), tidak mau makan (anoreksia), perut membesar (distensi abdomen) dan sangat tegang. Anjing mengalami kesulitan defikasi sejak tiga bulan. Feses terlihat seperti tergecet seperti kue semprit atau hiasan kue tart ulang tahun. Seminggu terakhir, sebelum anjing diperiksa, anjing terlihat sangat kesulitan kencing (urinasi) dan susah buang air besar (defikasi), bahkan tidak ada urin yang keluar. Pemeriksaan fisik didapatkan kondisi umum anjing masih baik, Palpasi serviks uterus teraba ada bentukan seperti tumor (benjolan dengan konsistensi keras). Hasil pemeriksaan darah lengkap didapatkan leukofilia, anemia, trombositopenia. Setelah anjing dianestesi umum dengan menggunakan xylazine dan ketamin HCl, bentukan yang tidak beraturan dan konsistensi keras, berwarna keabuan dapat dikeluarkan dari cervik. Pemeriksaan secara histopatologis didapatkan adanya sel-sel tumor berupa sel fibroblast dengan ukuran lonjong tanpa mitosis. Tumor itu didiagnosis sebagai fibroma serviks. Disimpulkan anjing golden retriever menderita obstruksi rectum dan vesica urinaria akibat tumor fibroma serviks.

Kata-kata kunci: fibroma, serviks uteri, anjing, dara

ABSTRACT

Rectal obstruction in dogs is generally caused by foreign objects such as bone or hard feces, whereas urethral obstruction is generally caused by calculi. Cases of rectal and urethral obstruction due to tumors or neoplasia in the female reproductive tract of dogs are rare. Fibroma is one type of benign tumor that attacks fibroblast tissue. The formation of the tumor results in obstruction of the gastrointestinal tract and urine. This paper aims to raise cases of rectum obstruction and vesica urinaria in dogs. Fourth year-old female golden retriever dogs was admitted to Veterinary Hospital Faculty of Veterinary Medicine Udayana University. According to the case history of owner, the dog was suffered weakness, anoreksia, bally and tend. The dog was difficult to urinate and poo. The stool was suppressed like "ornament cake birth day". All of health condition were normal. Clinical examination revealed presence mass like tumor attached to the cervix with consistence hard and irregular form. Ultrasonography examination was

distended bladder without calculi form. Hematological routine have leucophilia, anemia and thrombositopenia. After general anesthesia with ketamine HCl and xylazine, the mass with irregular form and hard consistence was surgical removed. Histopathological section were revealed presence of fibroma which represented by arrangement of cell that have feature tapering cell as fibroblast without mitosis. The mass was diagnosed as fibroma. It concluded that golden retriever dogs had obstruction of rectum and vesica urinaria as result of cervical fibroma tumors.

Key words: fibroma; cervix; dog; multipara

PENDAHULUAN

Kasus tumor atau neoplasia pada saluran reproduksi anjing betina jarang terjadi (Ferriera dan Pinto, 2002), dilaporkan 10,2% dari semua kasus tumor pada anjing, dari jumlah kasus itu, didominasi kasus neoplasia mammae sebanyak 80% (Bastianello, 1983). Fibroma merupakan salah satu jenis tumor jinak yang menyerang jaringan fibroblas hewan umur di atas tujuh tahun (Araujo *et al.*, 2015). Kejadiannya paling sering pada dermis, sub kutis, dan jaringan lunak (Sutter *et al.*, 2009). Kasus tumor fibroma pada anjing lebih banyak dilaporkan terjadi pada bagian uterus (Cave *et al.*, 2002; Tsioli *et al.*, 2011; Araujo *et al.*, 2015), kasus tumor fibroma yang terjadi pada serviks uteri, vagina dan vulva jarang dilaporkan pada anjing betina (Al-Kenanny *et al.*, 2013). Fibroblas umumnya dalam kondisi inaktif dan dapat diaktifkan dalam proses penyembuhan luka, yang dikenal sebagai myofibroblas. Fibroblas dalam jaringan normal diidentifikasi sebagai sel mesenkhima yang inaktif tertanam dalam *Extracellular Matrix* (ECM). Fibroblas diaktifkan untuk memfasilitasi perbaikan dan regenerasi selama penyembuhan luka, peradangan jaringan, dan fibrosis. P (Kalluri, 2016). Sehingga tumor fibroblast sering disebut sebagai luka yang tidak pernah sembuh. Fibroblas yang aktif dan memicu kanker disebut *cancer associated Fibroblast* (CAFs). Secara mikroskopis terlihat lebih besar, inti jelas, dan banyak cabang-cabang sitoplasma dibandingkan fibroblast normal (Kobayashi *et al.*, 2019).

Kasus tumor pada saluran reproduksi yang dilaporkan adalah *uterine adenocarcinoma* (Cave *et al.*, 2002), *uterine leiomyosarcoma* (Tsioli *et al.*, 2011; Prashanth *et al.*, 2015), *transmissible venereal tumor* (MacLachan dan Kennedy, 2002), dan *Leiomyoma* (Ferriera dan Pinto, 2002). Sifat tumor jinak dan ganas kejadiannya berimbang (Thracher dan Bradley, 1983). Tumor fibroma bentuk intraluminal tumbuh sebagai bentuk polip dan menyembul keluar dari vagina dan sangat menonjol saat

anjing estrus. Massa yang tumbuh itu menyebabkan trauma pada epitel dan terjadi infeksi skunder. Gejala yang lain adalah keluar darah dan leleran dari vulva, tenesmus, anjing menjilat vulva, haematuria, dan dysuria (Kenanny *et al.*, 2013). Obstruksi total uretra dan rectum akibat tumor fibroma jarang dilaporkan. Pada kasus ini membahas obstruksi rectum dan uretra akibat tumor fibroma pada serviks uteri, tanpa adanya gejala penunculan bentukan tumor keluar dari vulva.

Sejarah Penyakit dan Pengamatan

Anjing ras *Golden retriever*, jenis kelamin betina, berbobot 21 kg, umur 4 tahun dibawa ke Rumah Sakit Hewan Pendidikan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana, Bali. Anjing dibawa dengan keluhan lemah (lethargi), tidak mau makan (anoreksia), perut membesar (distensi abdomen) dan sangat tegang. Anjing belum pernah kawin, sudah menstruasi tetapi tidak teratur. Anjing kesulitan defikasi dan berlangsung lebih dari tiga bulan. Feses terlihat tergenget seperti kue semprit atau hiasan kue tart ulang tahun, dan ada cairan berwarna putih disekitar feses. Rambut disekitar paha belakang selalu basah. Seminggu terakhir, sebelum anjing diperiksa, anjing sering dan terlihat sangat kesulitan kencing (urinasi) dan tidak ada urin yang keluar (Gambar 1) dan susah buang air besar (defikasi). Anjing tidak makan selama dua hari terakhir sebelum dibawa ke dokter. Anjing sehari-hari diberikan pakan nasi yang dicampur dengan pakan komersial.

Pemeriksaan fisik didapatkan hasil suhu tubuh 38,1°C, pulsus arteri femoralis 64 kali/menit, kecepatan frekuensi respirasi 20 kali/menit, kecepatan degup jantung 64 kali/menit, *Capillary Refill Time* (CRT) kurang dari dua detik. Mukosa masih teramat normal dan anjing tidak menunjukkan gejala dehidrasi. Pemeriksaan dengan ultrasonografi terlihat vesika urinaria sangat membesar dan tidak terlihat ada bentukan batu. Palpasi serviks uterus teraba bentukan tidak teratur dan keras.

Darah dikoleksi dari vena cepalika dalam tabung yang berisi etilena diamine tetra asetat (EDTA) untuk pemeriksaan rutin. Hasil pemeriksaan darah lengkap didapatkan leukofilia, anemia, trombositopenia (Tabel 1). Penanganan diputuskan melakukan pembedahan untuk mengeluarkan bentukan yang keras pada serviks. Pembedahan dilakukan pada kondisi anjing terbius total dengan menggunakan premedikasi atropine sulfas (Atropine[®], PT Ethica, Jakarta, Indonesia), dan xylazine (Xyla[®], Interchemie, Holland) Anastesi menggunakan ketamin HCl (Ketamine, Parnell, Australia), anjing diberikan infuse NaCl 0,9%, juga diinjeksi vitamin K secara intravena untuk membantu mencegah perdarahan.

Pada saat operasi pembedahan ditemukan adanya bentukan jaringan yang tidak beraturan dan berkonsistensi keras, berwarna keabuan (Gambar 2), jaringan yang diangkat difiksasi dalam neutral buffer formalin 10%, kemudian dikirimkan ke Balai Besar Veteriner Denpasar untuk peneguhan diagnosis secara histopatologi. Hasil pemeriksaan histopatologis didapatkan adanya sel-sel tumor berupa sel-sel fibroblast dengan bentuk lonjong, mudah dikenali dan tidak terlihat terjadi mitosis. Bentukan tumor itu didiagnosis sebagai fibroma.

Penanganan dan Pembahasan

Kasus fibroma pada serviks uterus anjing belum pernah dilaporkan. Kasus yang banyak dilaporkan adalah *transmibel venereal sarcoma* (MacLachan dan Kennedy, 2002), *mammary cel tumor* (Bastianello, 1983), lipoma dan *fibroma cutaneus*, *fibroma uterus* (Araujo *et al.*, 2015), *fibrosarcoma uterus* (Kumar *et al.*, 2014). Insidensi kanker pada hewan dilaporkan banyak pada anjing dan kucing terutama kanker kelenjar mammae. Anjing yang terserang umumnya berusia 8-12 tahun. Sel-sel kanker mengikuti pertumbuhan dari sel inang, dan jumlah sel fibroblast memang berlimpah pada jaringan tubuh. Sel yang dominan yang ditemukan pada tipe tumor solid adalah sel mesemsimal dan fibroblast (Lebleu dan Kalluri, 2018).

Pada terjadinya tumor fibroma, prosesnya mirip dengan proses kesembuhan luka, tetapi sedikit menyimpang. Pada kasus tumor fibroma, sel pemicu yaitu *cancer associated fibroblast* (CAFs) mendistorsi proses penyembuhan luka atau pembentukan miofibrin, dengan bermigrasi atau berkembang dengan menyerang jaringan yang berdekatan, dan tumbuh tidak terkendali, kalau fibroblast normal dalam peningkatan produksi protein kolagen dan *Extracelular matrix* (ECM) dan

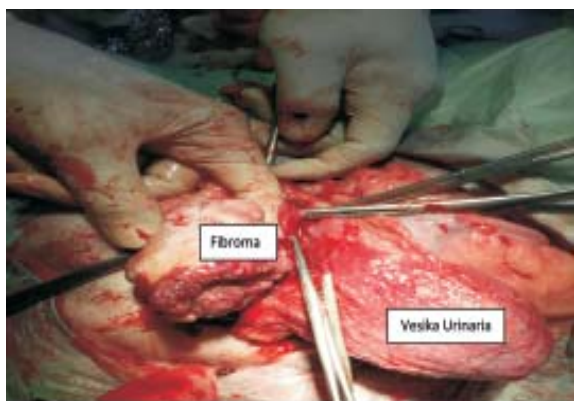
Tabel 1. Nilai hematologi anjing Golden Retriever penderita fibroma serviks uteri

Parameter	Nilai	Rujukan (anjing)	Ket
WBC	100,7 X 10 ⁹ /L	6,0-17,0 X 10 ⁹ /L	T
LYM	25,2 X 10 ⁹ /L	1,0-4,8 X 10 ⁹ /L	T
OTHR	34,5 X 10 ⁹ /L	3,0-13,0 X 10 ⁹ /L	T
EO	41,0 X 10 ⁹ /L	0,1-0,8 X 10 ⁹ /L	T
LYM%	25%	10,0-30,0 %	
OTHR%	34,4%	60,0-83,0 %	R
EO%	40,7%	2,0-10,0 %	T
RBC	4,93 X 10 ¹² /L	5,0-8,50 X 10 ¹² /L	R
HGB	10,5 g/dL	12,0-18,0 g/dL	R
MCV	52,6 fL	60,0-77,0 fL	R
MCH	21,3 pg	14,0-25,0 pg	
MCHC	40,4 g/dL	1,0-36,0 g/dL	T
HCT	26,0%	33,0-55,0 %	R
PLT	114 X 10 ⁹ /L	160-625 X 10 ⁹ /L	R

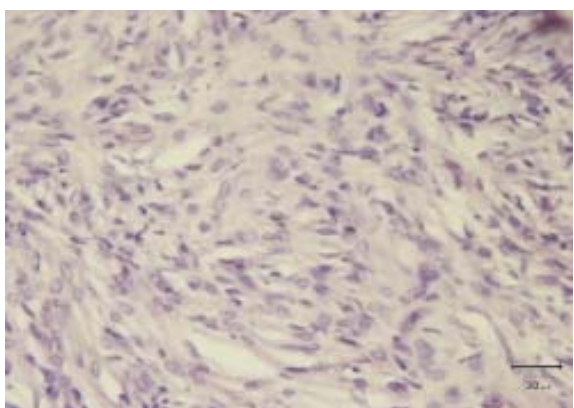
Keterangan : WBC : white blood cell; Lym:lymfosite; Othr : other; EO: eosinophil; RBC: Red blood cell; HGB:haemoglobine; MCV: Mean corpusculum volume; MCV: Mean Corpusculum Haemoglobine; MCHC: Mean corpusculum Haemoglobin Concentrate; HCT: hematocrite; PLT: Platelete; T = tinggi, R = rendah, dibandingkan dengan nilai rujukan.



Gambar 1. Anjing *Golden Retriever* betina terlihat sering kencing dan mengalami kesulitan saat kencing



Gambar 2. Bentuk fibroma serviks uterus pada anjing golden retriever



Gambar 3. Sel-sel fibroblast pada jaringan serviks uterus ditemukan sangat banyak dan berbentuk lonjong

sekresi pro-tumor diatur dengan teratur (Liu *et al.*, 2019a). CAFs juga telah terlibat dalam modulasi banyak komponen sistem kekebalan tubuh. CAFs berperan dalam menghindari dari respon imun dan berakibat respons yang buruk terhadap imunoterapi kanker (Liu *et al.*, 2019b).

Hasil pemeriksaan darah ditemukan adanya peningkatan sel darah putih (WBC = *white blood cel*) secara umum, peningkatan limfosit, dan eosinofil. Peningkatan neutrofil yang signifikan salah satunya karena adanya tumor (neoplasia).

Pada kasus ini gejala yang terlihat sebelum anjing kolap adalah anjing sering urinasi dan volume urin sedikit bahkan sampai tidak ada, dan terlihat kesakitan saat urinasi. Feses yang dikeluarkan tergencet diantara benda keras di serviks uterus sehingga menimbulkan bentuk seperti kue semprit dan hiasan pasta pada kue tart ulang tahun. Nafsu makan dan minum masih baik, sehingga pemilik menganggap anjingnya normal. Dilaporkan anjing penderita *adenocarcinoma uterine* menunjukkan gejala klinis nafsu makan menurun, kadang-kadang muntah, kedinginan (Cave *et al.*, 2002), sedangkan pada kasus tumor *leiomyosarcoma* pada bagian badan uterus gejala klinis yang terlihat adalah distensi abdomen, penurunan nafsu makan, kelelahan, palpasi abdomen ada massa yang besar, radiografi ada massa pada daerah abdomen (Tsioli *et al.*, 2011). Penonjolan bentuk tumor ke arah luar vagina tidak tampak pada kasus ini. Pada tumor daerah vagina umumnya ada bentuk tumor keluar dari vagina (Al-Kennany *et al.*, 2013).

Secara makroskopis, jaringan tumor yang ditemukan berbentuk bundel atau papil soliter, berkapsul, berkonsistensi kenyal dan berwarna putih. Hasil pemeriksaan histopatologi yang dilakukan di Balai Besar Veteriner Denpasar ditemukan sel fibroblast dengan bentuk lonjong, dan jarang terlihat mitosis, jaringan tersebut didiagnosis mengalami fibroma serviks uterus dan tergolong tumor jinak (Gambar 3). Kasus fibroma uterus juga pernah dilaporkan pada anjing poodle umur 15 tahun yang belum pernah melahirkan (*nulipara*) (Araujo *et al.*, 2015), sedangkan kasus fibrosarcoma uterus dilaporkan pada anjing pomerian (Kumar *et al.*, 2014). Kasus fibroma pada serviks uterus belum banyak dilaporkan, sehingga kasus ini termasuk kasus yang jarang. Tumor fibroma dapat terjadi pada seluruh bagian tubuh tetapi lebih banyak pada jaringan mensekim vagina (Neclu dan

Tiwari, 2009). Tidakan pembedahan emergency yang dilakukan membantu menyelamatkan jiwa pasien.

Waktu berperan penting dalam penanganan penyakit tumor, semakin cepat diketahui bahwa seekor hewan menderita tumor, maka makin besar peluang untuk dapat ditangani dan kesembuhan dapat diharapkan. Akan tetapi kasus tumor yang diderita hewan telah berlangsung lama, sudah tahap lanjut dan telah terjadi metastasis atau penyebaran sel tumor ke jaringan sekitar (Priosoeryanto, 2014). Banyak kendala yang ditemukan dalam upaya untuk mengatasi meningkatnya kejadian kanker. Salah satunya bahan karsinogen yang sebagai pemicu kanker berasal dari berbagai sumber yang sulit diprediksi pemunculannya.

Pada umumnya, penanganan kasus-kasus tumor dilakukan dengan jalan pembedahan (operasi) jaringan tumor disertai pemberian kemoterapi, penyinaran, pembakaran menggunakan listrik/ electrocautery, dan cryosurgery (Priosoeryanto 2014). Pemberian kemoterapi biasanya tidak begitu banyak membantu karena selain sudah dalam tahap lanjut juga obat-obat inipun mempunyai pengaruh cukup berat pada beberapa organ tubuh pasien, hal ini karena toksisitas obat-obat antitumor umumnya sangat tinggi hingga selang antara dosis efektif dan dosis toksiknya relatif sempit.

Penggunaan radioterapi memiliki efek samping kerusakan pada jaringan normal di sekitar jaringan yang terkena kanker, dan juga dapat menekan sistem hematopoetik pada sumsum tulang sehingga terjadi penurunan jumlah leukosit (leukopenia) akut. Hal itu mempengaruhi prognosis pasien (Lubis *et al.*, 2017). Tindakan pembedahan belum sepenuhnya menjamin kesembuhan, jarring kanker yang terkoyak memudahkan remultiplikasi jaringan kanker tersebut. Pengangkatan jaringan kanker yang tidak tuntas, akan memicu jaringan sisa kanker itu untuk multifikasi kembali. Pemberian kemoterapi antikanker sering tidak efektif. Upaya yang dilakukan dalam menekan pertumbuhan kanker dengan menghambat proses angiogenesis. Saat ini telah dikembangkan dalam pengobatan penyakit tumor dengan memanfaatkan substansi biologik yang dihasilkan oleh induk semang akibat rangsangan suatu antigen seperti penggunaan interferon (IFN). Juga dikembangkan metode terapi pada tingkat molekuler dengan memperbaiki atau mengganti gen yang rusak

atau mutasi dengan gen normalnya (Priosoeryanto, 2014).

Pada kasus ini dalam 10 hari anjing sudah pulih, dilihat dari aktivitas sudah normal, nafsu makan dan minum normal, dan proses defikasi dan urinasi tidak mengalami kesulitan seperti sebelum dilakukan operasi, dan bentuk feses juga normal. kondisi luka bekas operasi sudah menutup dengan sempurna. Selama perawatan anjing diberikan antibiotika amoksisilin untuk mencegah infeksi pada luka, vitamin B kompleks untuk meningkatkan kondisi tubuh, dan luka dibersihkan setiap hari dengan betadine sebagai desinfektan untuk menjaga lingkungan luka bersih dan steril. Kesembuhan luka ditunjukkan dengan menutupnya dengan sempurna bekas luka operasi. Akan tetapi diagnosis lanjutan untuk mendeteksi indikator kanker secara serologis maupun radiologi untuk mengetahui ada metastasis dan tumbuhnya tumor dijaringan sekitar tidak dilakukan.

Faktor pemicu terjadinya fibroma serviks uterus adalah peningkatan kadar hormon esterogen yang tidak normal. Hal itu berdampak pada terganggunya poliferasi sel-sel, yang memicu terjadinya hiperplasia bahkan neoplasia. Pada kasus ini anjing golden retriever belum pernah melahirkan dan siklus mentruasinya tidak teratur, hal itu dapat memicu kejadian tumor pada kasus ini. Tumor fibroma tidak menyebabkan kemandulan pada anjing, tetapi sering mengganggu proses kelahiran dan menyebabkan distokia (Neclu dan Tiwari, 2009; Kumar *et al.*, 2014). Bentuk fibroma yang keras dan tidak teratur menekan jaringan disekitarnya termasuk saluran uretra dan rectum, dengan bertambahnya ukuran fibroma maka tekanan ke jaringan sekitarnya juga semakin kuat dan menyebabkan terjadinya obtruksi pada rectum dan uretra. Gangguan lain yang sering juga diderita oleh anjing betina *nulliparous* (belum pernah melahirkan) adalah pyometra. Kasus ini juga banyak terjadi pada anjing ras *Golden Retriever*.

SIMPULAN

Anjing golden retriever didiagnosis menderita obstruksi rectum dan urethra akibat fibroma serviks uterus. Kasus ditangani dengan cara pembedahan untuk mengangkat fibromanya.

SARAN

Disarankan bagi pemilik hewan kesayangan, jika menemukan tingkah laku buang air besar dan kencing yang tidak normal, dengan bentuk feses seperti kue semprit hendaknya segera diperiksakan ke dokter hewan dan difokuskan untuk deteksi tumor di saluran pencernaan bawah.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih disampaikan kepada Rumah Sakit Hewan Pendidikan Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana atas bantuan fasilitas untuk operasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Kenanny ER, Al-Hyani OH, Al-Annaz MT. 2013. Vaginal fibrosarcoma in bitch: a case report. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences* 27(2): 119-121.
- Araujo EA B, Silva LFMC, Oliveira SN, Dalanezi FM, Costa LD, Rodrigues JC, Zahn FS, Prestes NC. 2015. Uterine fibroma in dogs. *R Bras Ci Vet* 22(2): 119-123. Doi :10.4322/rbcv.2015.363
- Bastianello SS. 1983. A Survey On Neoplasia In Domestic Species Over A 40-Year Period from 1935 to 1974 in The Republic of South Africa. Vi. Tumours Occurring in Dogs. Onderstepoort *J Vet Res* 50: 199-220.
- Cave TA, Hine R, Howie F, Thompson H, Argyle DJ. 2002. Uterine carcinoma in a 10-month-old golden retriever. *J Small Animal Practice* 43(3): 133-135. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2002.tb00044.x
- Ferreira MIC, Pinto LF. 2008. Homeopathic treatment of vaginal leiomyoma in a dog: case report. *Int J High Dilution Res* 7(24): 152-158
- Kalluri R. 2016. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 16: 582-598.
- Kobayashi H, Enomoto A, Woods SL, Burt AD, Takahashi M, Worthley DL. 2019. Cancer-associated fibroblasts in gastrointestinal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16: 282-295.
- Kumar RVS, Kamalakar G, Mahesh R, Sumiran N, Devaratnam J, Kumar AA. 2014. Surgical Management of a Rare Case of Extensive Obstructive Fibrosarcoma in a Pomeranian Bitch. *Research Journal for Veterinary Practitioners* 2(6): 108-110. <http://dx.doi.org/10.14737/journal.rjvp/2014/2.6.108.110>.
- LeBleu VS, Kalluri R. 2018. A peek into cancer-associated fibroblasts: origins, functions and translational impact. *Disease Models & Mechanisms* 11: 1-9. doi: 10.1242/dmm.029447
- Liu T, Zhou L, Li D, Andl T, Zhang Y. 2019^a. Cancer-Associated Fibroblasts Build and Secure the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* doi: 10.3389/fcell.2019.00060.
- Liu T, Han C, Wang S, Fang P, Ma Z, Xu L, Yin R. 2019^b. Cancer-associated fibroblasts: an emerging target of anti-cancer immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology* 12: 86. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0770-1>
- Lubis RA, Efrida, Elvira D. 2017. Perbedaan Jumlah Leukosit pada Pasien Kanker Payudara Pasca Bedah Sebelum dan Sesudah Radioterapi. *Jurnal Kesehatan Andalas* 6(2): 276-282
- MacLachlan NJ, Kennedy PC. 2002. Tumors of the genital systems. In: *Tumors in Domestic Animals*. Meuten DJ (Ed). Iowa. Iowa State Press. Hlm. 547-573.
- Neclu G, Tiwari SK. 2009. Study on incidence, histopathological features and surgical managements of neoplasms in canine. *Vet World* 2: 57-59
- Prashanth C, Sudha G, Jayakumar C, Yugandhar M. 2015. Vaginal Leiomyoma As A Cause of Obstructive Dystocia In A Bitch. *Indian Journal of Canine Practice* 7(1): 281-284.
- Priosoeryanto BP. 2014. Penyakit Tumor pada Hewan: Biologi dan Upaya Penanganannya. *Orasi Guru Besar IPB*. Bogor
- Sutter E, Malik Y, Konar M, Fenacht RM, Howard JEK, Welle MM. 2009. Fibromatosis in a young Bernese Mountain

- Dog: clinical, imaging and histopathological findings. *J Vet Diagn Invest* 21: 895–900.
- Thacher C. Bradley RL. 1983. Vulvar and vaginal tumours in the dog: a retrospective study. *J Am Vet Med Assoc* 183: 690-692.
- Tsioli VG, Gouletsou PG, Loukopoulos P, Zavlaris M, Galatos AD. 2011. Uterine leiomyosarcoma and pyometra in a dog. *J Small Anim Pract* 52(2): 121–124. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2010.01030.