

TUMOR VENÉREO TRANSMISIBLE (TVT) CON METÁSTASIS PULMONAR: REPORTE DE CASO

Transmittable venereal tumour (TVT) with pulmonary metastasis: a case report

Salamanca S¹, Santader-Baquero A², Triana-García PA³, Romero S⁴,
Rondón- Barragán IS⁵.

^{1,2,3,4}Estudiantes Medicina Veterinaria Zootecnia, Universidad de los Llanos. Email: larri086@gmail.com
⁵MVZ. Instituto de Acuicultura de los Llanos, Email: iangrondon@gmail.com.

Recibido: Junio 25 de 2008. Aceptado Noviembre 28 de 2008.

RESUMEN

El tumor venéreo transmisible (TVT) o tumor de Sticker es una neoplasia que presenta una incidencia frecuente en caninos de raza mestiza, en perros de vida libre de ambos sexos. Se caracteriza por ser un tumor de células redondas de origen histiocítico. El presente reporte de caso tiene como objetivo describir una neoplasia compatible con TVT en un canino hembra de raza mestiza de 8 años de edad. Al examen clínico se encontró una masa altamente vascularizada en forma de coliflor ubicada en la vagina. Al examen histopatológico se evidenció metástasis en pulmón y vejiga urinaria. Se realizó una tinción con σ -toluidina y PAS (ácido peryódico Schiff) con el fin de descartar otros tumores de células redondas como mastocitoma, histiocitoma y linfosarcoma.

Palabras clave: canino, neoplasia, tumor venéreo transmisible, tumor de células redondas.

SUMMARY

Transmittable venereal tumour (TVT) or Sticker tumour is a frequently occurring neoplasia in crossbreed canines, stray dogs both genders. It is characterised by being a histiocytic round cell tumour. The present case report was aimed at describing a TVT-compatible neoplasia in a female 8-year-old crossbreed canine. Clinical examination revealed a highly vascularised cauliflower-shaped mass located in the vagina. Histopathological examination revealed metastasis in the lung and urinary bladder. σ -toluidine and Schiff's peryodic acid (PAS) staining were done to rule out other round cell tumours such as mastocytoma, histiocytoma and lymphosarcoma.

Keywords: canine, neoplasia, transmittable venereal tumour, round cell tumour.

INTRODUCCIÓN

También llamado tumor de Sticker o sarcoma de Sticker (Jones *et al.*, 1997) es una enfermedad neoplásica que afecta principalmente a caninos, aunque puede ser transmitida experimentalmente a lobos, chacales, coyotes y zorros (Murgia *et al.*, 2006; Rogers, 1997). El tumor venéreo transmisible (TVT) pertenece al grupo denominado tumor de células redondas junto con los mastocitomas, histiocitomas y linfosarcomas (Flores *et al.*, 1992).

Esta neoplasia es de alta incidencia en caninos de un 54-64 % en casos de raza mestiza, el 72% adultos de 4-5 años, su presentación está íntimamente relacionada con la actividad reproductora (Flores *et al.*, 1992). Pires *et al.* (2003) estudiando 3992 casos de perros con neoplasias, encontraron que el 8,1% correspondía a neoplasias genitales, del cual un 24.7% eran TVT. Esta neoplasia se presenta principalmente en caninos de porte medio con edad de 1-15 años (promedio 7 años) siendo más afectados los machos (Sousa *et al.*, 2000). Sin embargo, algunos autores reportan mayor frecuencia de presentación en hembras (52-72%; Flores *et al.*, 1992). El TVT posee localización predominantemente venérea, afectando el pene y la vagina de los canes, también siendo encontrado en regiones extragenitales, e.g. ojo, narinas, ganglios linfáticos, bazo y pulmón (Chiti & Amber, 1992). Cruz *et al.* (1998) estudiando 2062 biopsias de neoplasias en tracto reproductivo encontraron que esta neoplasia se presentó con mayor frecuencia en vagina 64.6 % y en vulva 55%. En machos puede diseminarse a nódulos linfoides regionales (Ayyapan *et al.*, 1994) y nódulos linfoides iliacos (Yang, 1987) escroto y área perineal así como labios y membrana mucosa oral (Rogers, 1997). Ocasionalmente ocurre metástasis a órganos internos como riñón, pulmón, musculatura y sistema nervioso central y más raramente en hígado y bazo (Rogers, 1997; Catone *et al.*, 2003). La metástasis se desarrolla en menos del 5% de los casos reportados y se presenta en animales con más de 2 meses de persistencia del tumor (Moulton, 1990). Como en humanos (Batson, 1942), la anatomía funcional de los senos venosos vertebrales longitudinales en perros proveen la vía de metástasis tumoral a senos duros cerebrales desde sitios primarios en cavidades pélvica y abdominal.

El origen celular del TVT es desconocido, pero se presume es de células neoplásicas redondas no diferenciadas de origen reticuloendotelial, *i.e.* histiocítico (Cohen, 1985). Aún cuando se ha especulado un origen viral siendo observadas partículas similares a las virales, estos tumores no pueden ser transmitidos por filtrados libres de células (Rogers, 1997). Histológicamente, las células del TVT son redondas, ovoides o poliédricas, arregladas en masas compactas, entrelazadas por un estroma vascular delicado. Posee un núcleo único, hipercromático, central grande (aun cuando algunos autores lo reportan excéntrico (Santos *et al.*, 2001) y basofílico; cromatina condensada marginal y uno o dos nucléolos prominentes (Singh *et al.*, 1996; Rogers, 1997; Santos *et al.*, 2001). Las figuras mitóticas son observadas de 6 a 8 por campo (Rogers, 1997). Se observan hileras de células similares a macrófagos (White, 1991), con citoplasma azul claro (Santos *et al.*, 2001) o ligeramente eosinófilo "(Bastan *et al.*, 2008)" o baso-eosinófilo (Thangathurai *et al.*, 2008), finamente granular y múltiples vacuolas claras distintas y pequeñas, siendo baja la relación núcleo/citoplasma (Singh *et al.*, 1996; Santos *et al.*, 2001). En pocos casos las vacuolas no están presentes.

Citogenéticamente el TVT se caracteriza por 58-59 cromosomas con 13-17 cromosomas metacéntricos, difiriendo de los 78 cromosomas y 2 cromosomas acrocéntricos de un perro normal (Das & Das, 2000; Rogers, 1997). Posee elementos nucleares largos entremezclados o largos de ADN repetido entremezclado o LINE-1 que son considerados como retroposones no virales hallados en todos los mamíferos (Choi *et al.*, 1999; Choi & Kim, 2002). Las células del TVT canino poseen secuencias LINE-1 desde la región 5' hasta el primer exon del oncogen *c-myc* (Amariglio *et al.*, 1991). El cariotipo del tumor es aneuploico y la inserción LINE-1 cerca del *c-myc* ha sido encontrada en todos los tumores examinados y puede ser utilizado como un marcador diagnóstico para confirmar que el tumor es un TVT (Murcia *et al.*, 2006).

Katzir *et al.*, (1985), encontraron que el oncogén *c-myc* fue rearrreglado en este tumor debido a la inserción ascendente del gen de un elemento de ADN repetitivo

de 1,5-kbp que pertenece a la familia LINE. Además, evaluando muestras de TVT de diferentes países, Amariglio *et al.*, (1991) hallaron la integración del mismo genoma LINE en el mismo nucleótido del *c-myc* en los TVTs estudiados indicando que los genes rearrreglados no son solo similares sino idénticos. Este hallazgo soporta fuertemente la hipótesis de que todos los TVTs caninos se originaron de una sola célula tumoral, clon identificado en un lobo de cerca de 200 a 2500 años atrás (Murgia *et al.*, 2006; Vásquez-Mota *et al.*, 2008).

Choi & Kim, (2002), demostraron una mutación del gen *p53* a nivel del codón 316 (posición de nucleótido 964 de una T a una C, una mutación a este punto cambia el aminoácido codificado de fenilalanina a

serina) en el tejido de TVT, aunque cuando este fenómeno no ocurrió del exón 3 al 8 donde ocurren de manera común las mutaciones en el humano pero puede ser la única razón etiológica del TVT. Recientemente, Vásquez-Mota *et al.*, (2008) han demostrado que esta mutación pudo ser adquirida en un estadio tardío del origen clonal del TVT. Además, argumentan que dada la alta mutabilidad de este gen se pueden generar diversas variantes genéticas del TVT en diferentes partes del mundo.

El presente artículo tiene como objetivo realizar un reporte, descripción histopatológica y discusión de un caso compatible con Tumor Venéreo Transmisible vaginal llegado a la Universidad de los Llanos, el cual presentó una metástasis a pulmón y vejiga urinaria en menor medida.

REPORTE DE CASO

Anamnésticos

Al laboratorio de histopatología de la Universidad de los Llanos, Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia fue donado un canino hembra, raza criolla, 8 años de edad, hijo de hermanos, el cual llevaba 1 hora de muerte al momento del examen de necropsia. El propietario argumenta que el animal presentaba secreción sanguinolenta en la vagina hacía 2 semanas así como una masa fluctuante en la quinta glándula mamaria izquierda. El historial reproductivo del animal reporta que distaba dos meses del último parto y que sus camadas morían tempranamente posteriores al mismo.

Al examen de necropsia externo, a excepción de la secreción sanguinolenta en la vagina y una masa en la quinta glándula mamaria del lado izquierdo, los sistemas restantes se encontraron normales. Las mucosas eran rosadas. Al examinar la masa de la quinta glándula mamaria, se pudo constatar que correspondía a una hernia inguinal que implicaba una porción yeyunal y otra ileal, incluyendo el mesenterio. Por otra parte, al presionar lateralmente la vagina se evidenció una masa de color blanco en forma de coliflor, de superficie irregular, de 7 cm de diámetro, de consistencia friable, poco móvil, que protruía de la misma y que estaba altamente vascularizada (Fig. 1).

De la misma manera, se encontraron masas redondeadas/ovaladas (1x1 cm) en la pared uterina de aspecto blanquecino (Fig. 2). Además se observó esplenomegalia de bordes redondeados (Fig. 3), vesícula biliar pletórica, así como hipertrofia cardiaca izquierda con leve engrosamiento del miocardio, edema pulmonar leve y ganglios poplíteos congestionados.

Al análisis histopatológico de la masa tumoral vaginal, considerado el foco primario, se evidenciaron células de citoplasma ligeramente eosinofílico, moderadamente pálido con pleomorfismo moderado, nucléolos prominentes, cromatina condensada, figuras mitóticas y vacuolizaciones claras en el citoplasma (Fig. 6). Este mismo tipo celular fue evidenciado además en la vejiga urinaria, inmediatamente debajo de la mucosa (Fig. 4), así como en el pulmón de manera peribronquiolar, con una reacción moderada de células mononucleares (Fig. 5). Las características celulares de este fenómeno neoplásico son altamente compatibles con un TVT. Por otra parte, fue posible evidenciar una estructura quística en el parénquima esplénico, la cual se encontraba rodeada de una capsula fibrosa y células gigantes de cuerpo extraño. Algunas células evidenciaron pigmentos en su citoplasma.



Figura 1. Masa tumoral en la vagina de aspecto de coliflor, nótese la alta vascularización



Figura 2. Masas tumorales pequeñas en la pared del útero (Flechas).



Figura 3. Bazo. Se evidencia esplenomegalia acompañada de bordes redondeados.

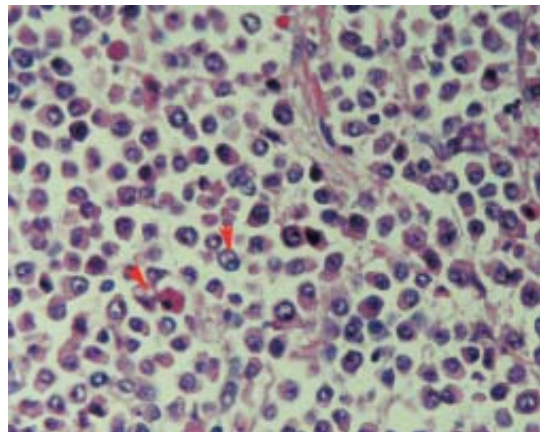


Figura 4. Área de metástasis de TVT en la vejiga, se pueden evidenciar células de carácter neoplásico con vacuolizaciones citoplásmicas claras (flecha). 40x. H&E.

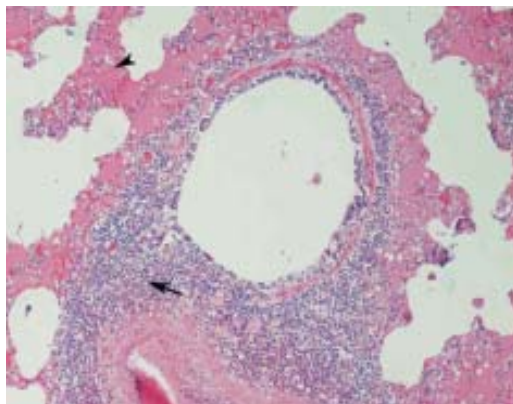


Figura 5. Metástasis de TVT en el pulmón, nótese la presencia de edema (cabeza de flecha) y la infiltración de células inflamatorias y tumorales (flecha)

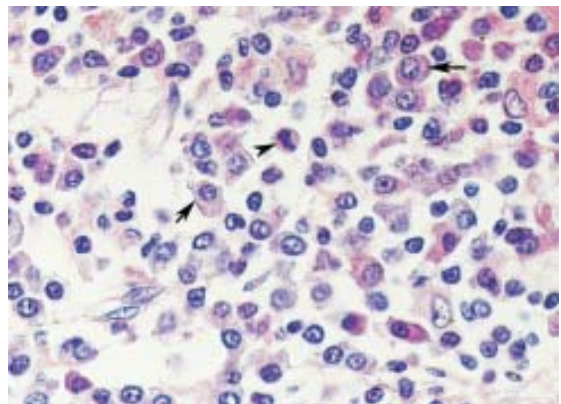


Figura 6. Células metastásicas de TVT en el pulmón, se evidencian algunas células en mitosis (cabeza de flecha) así como pleomorfismo celular (Flechas). 100x. H&E.

DISCUSIÓN

Al examen de necropsia dada la presencia como foco primario de la masa tumoral en la vagina, se consideraron como diagnósticos diferenciales el leiomioma y leiomiomasarcoma, fibroma, y fibroleiomioma los cuales son de presentación genital y de relativa frecuencia en caninos (Ferreira de la Cuesta, 2003). Sin embargo, estos se caracterizan por ser de aspecto nodular y de consistencia firme debido al estroma conectivo y no tendientes al sangrado. Como se especifica a la necropsia la masa tumoral fue altamente friable y vascularizada lo cual es altamente compatible con un TVT, reafirmado por el examen histopatológico que reveló un tumor de células redondas permitiendo el descarte de las patologías anteriores.

Los TVT son tumores comunes en perros de vida libre, principalmente en aquellos en edad reproductiva, dado su carácter venéreo. La historia clínica, el comportamiento de la neoplasia así como los hallazgos de necropsia correspondientes a la masa tumoral en forma de coliflor en la vagina, altamente vascularizada, inclinan el diagnóstico hacia un TVT. Al análisis histopatológico, se evidencian figuras mitóticas y un pleomorfismo celular moderado. Las células neoplásicas se caracterizaron por núcleos prominentes y cromatina condensada, así como la presencia de pequeñas vacuolizaciones claras en el citoplasma, de forma frecuente. Estas características concuerdan con lo reportado en la literatura (Das & Das, 2000; Thangathurai *et al.*, 2008); sin embargo, algunos autores reportan como infrecuente la presencia de dichas vacuolizaciones (Rogers, 1997). Las células poseían un citoplasma levemente eosinófilo lo cual está acorde con lo reportado en la literatura para tinción con hematoxilina-eosina "(Bastan *et al.*, 2008)", sin embargo algunos autores reportan un citoplasma levemente basófilo (Santos *et al.*, 2001) y, recientemente Thangathurai *et al.*, (2008) mediante estudios citológicos e histológicos describen células de TVT baso-eosinofílicas mediante tinción con hematoxilina-eosina.

La presentación de un comportamiento poco común en el TVT (metástasis pulmonar en el presente caso)

se ha caracterizado por vacuolizaciones en las células neoplásicas; lo cual permite descartar otros tumores de células redondas tales como el mastocitoma, linfosarcoma e histiocitoma, que carecen de ellas.

Con el fin de descartar la presencia de un tumor de células mast, se realizaron tinciones diferenciales (datos no mostrados) con α -toluidina y PAS (ácido peryódico Schiff) en las cuales no se evidenció metacromasia que confirmara la presencia de este tumor de células redondas. El mastocitoma se caracteriza por la presencia de una infiltración eosinofílica marcada (Jones *et al.*, 1997) así como degeneración fibrinoide e hialinización de pequeñas arteriolas, acompañada de vasculitis expresada en la infiltración eosinofílica perivascular (Ozaki *et al.*, 2002), así como metacromasia (Ferreira de la Cuesta, 2003) que no fue evidente en el presente caso. No obstante el comportamiento del TVT se caracteriza por la presencia de células inflamatorias, particularmente células plasmáticas, linfocitos, macrófagos, y neutrófilos (Rogers, 1997).

El linfosarcoma presenta un citoplasma abundante y altamente basófilo y parte de la población neoplásica está constituida por linfocitos indiferenciados de núcleo cerebriforme (Jones *et al.*, 1997, Rondón & Jaramillo, 2006), a diferencia del TVT que posee citoplasma eosinófilo y de núcleo redondeado con células de gran tamaño debido a su origen histiocítico.

El histiocitoma se descartó debido a que se presenta comúnmente como una neoplasia cutánea, en la cual las partes profundas se caracterizan por células dispuestas en láminas sólidas separadas por haces de colágeno y extendidas hacia la porción superficial del tejido adiposo subcutáneo (Jones *et al.*, 1997). Además, presenta una alta actividad mitótica y metastásica ausente; lo cual no se evidenció en el caso estudiado en el que se observó metástasis pulmonar y baja actividad mitótica. Las lesiones primarias y metastásicas tienden a tener apariencia citológica idéntica, lo cual fue evidente en este caso (Rogers, 1997).

Esta neoplasia se presenta con mayor frecuencia en hembras (52-72%; Flores *et al.*, 1992), sin embargo, algunos autores argumentan dicha alta frecuencia en machos (Sousa *et al.*, 2000). El comportamiento biológico del TVT no parece ser diferente entre los sexos cuando se considera la distribución de lesiones neoplásicas restringidas, moderadas o extensas en perros macho y hembra en relación a la duración de la enfermedad y su condición general (Boscós, 1988). Sin embargo, tomando como referencia la presencia de metástasis, estas son significativamente más frecuentes en machos (15.6% de 77 animales) que en hembras (1,8% de 77 animales) ($p < 0.001$) y en la mayoría de los casos son afectados los nódulos linfáticos inguinales y solo en pocos casos afectan órganos parenquimatosos y la piel (Boscós, 1988). El TVT posee localización predominantemente venérea, afectando el pene y la vagina de los canes, también siendo encontrado en regiones extragenitales, e.g. ojo, narinas, ganglios linfáticos, bazo y pulmón (Chiti & Amber, 1992), este último como ocurrió en el presente estudio.

En la mayoría de los casos la neoplasia se regresa espontáneamente en 6 meses (Catone *et al.*, 2003). Aún cuando otros autores, (Das & Das, 2000), argumentan que la regresión espontánea ocurre dentro de los 3 meses de implantación del tumor y que la oportunidad de autoregresión es remota en TVTs naturales si la edad está por encima de los 9 meses. Sin embargo, la regresión espontánea completa del tumor se presenta gracias a la formación de inmunoglobulina G (IgG) en el suero de los perros después de un periodo de 40 días de crecimiento tumoral (Cohen, 1985). Sin embargo, algunos autores argumentan que la regresión espontánea de los TVT es poco común en casos de TVTs de ocurrencia natural, bien sea genital o extragenital (Papazoglou *et al.*, 2001). Las neoplasias pueden persistir por al menos un periodo de 3-4 años sin causar daño severo a la salud del animal (Boscós, 1988). Los cachorros neonatos de hembras "inmunes" (madres con anticuerpos contra el tumor) muestran un periodo de latencia mayor para el mejor desarrollo del tumor y la neoplasia en estos cachorros es más pequeña y muestra una regresión espontánea más rápida (Moulton, 1990).

La apoptosis es un evento común en el TVT el cual está relacionado con su regresión debido principalmente a isquemia y liberación de citocinas (Factor de necrosis tumoral alfa - TNF α) (Santos *et al.*, 2001), perforinas y granzimas (Santos *et al.*, 2008). No obstante, Santos *et al.*, (2008) demostraron que la apoptosis también era evidente en los tumores en crecimiento y que está en ambos estados es altamente dependiente del gen *p53*. Las células inflamatorias, particularmente linfocitos T, células plasmáticas, macrófagos y neutrófilos, también son abundantes (Rogers, 1997; Morris & Dobson, 2002).

Las células del TVT son capaces de evadir la respuesta inmune del hospedero, limitando la expresión de moléculas MHC tipo 1 e inhibiendo las de MHC tipo 2 a través de la secreción de factores inhibitorios como TGF-B1 (factor de crecimiento transformante beta 1) e interleukina 6 (Vonholdt *et al.*, 2006). Algunos estudios sugieren que anticuerpos anti-TVT son dirigidos contra antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II (Cohen, 1985). Adicionalmente, ha sido determinado que las células del TVT carecen de microglobulina β_2 de superficie, la cual es requerida para la expresión de antígenos MHC clase I (Cohen *et al.*, 1984) ya que participa en la estabilización de la estructura (Tizard, 2009). La expresión de antígenos MHC clase II sería compatible con el origen reticuloendotelial probable del tumor (Rogers, 1997). Los perros con TVT muestran signos de inmunosupresión evidenciada como una respuesta disminuida en la proliferación de linfocitos sanguíneos periféricos (Mizuno *et al.*, 1996). Estudios *in vitro* de Mizuno *et al.* (1996) demostraron que las células tumorales de TVT son particularmente sensibles a células LAK (células asesinas activadas por linfoquinas) posterior a un periodo de 2 semanas.

En trabajos de Chu *et al.*, (2001), se demostró mediante Western Immunoblot que las células del TVT, especialmente aquellas en fase de regresión, contienen sustancialmente incrementados los niveles de Hsp 60 (proteína de choque térmico de 60kDa); argumentando que dicho proceso desencadena la mayor expresión de moléculas MHC clase I, lo cual sería la causa de la regresión tumoral. En este mismo trabajo los autores determinaron la ausencia de

anticuerpos contra las Hsp estudiadas, favoreciendo la evaluación de la regresión del TVT a través de un proceso autoinmune. Los niveles de Hsp 60 y 70 son altos en tejidos de TVT mientras están ausentes en otros tumores caninos (Chu *et al.*, 2001)

En la actualidad se encuentran diversas alternativas de tratamientos entre los cuales los comúnmente utilizados son el sulfato de vincristina en dosis

semanal de 0.025 mg/kg intravenosa por 3 a 4 semanas (Das *et al.*, 1991), sin embargo, la combinación de la quimioterapia puede generar un grado satisfactorio de éxito usando ciclofosfamida, metotrexato y vincristina en casos clínicos de TVT sin mayores efectos de enfermedad o recurrencia (Das & Das, 2000), además, se han utilizado tratamientos alternativos como radioterapia, inmunoterapia y cirugía (Rogers, 1997).

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al profesor Pedro René Eslava Mocha, MV, MSc del IALL, por el apoyo prestado en la revisión de las laminas histopatológicas así como en la

discusión del diagnóstico del presente reporte y al Grupo de Investigación en Sanidad de Organismos Acuáticos.

REFERENCIAS

Amariglio E, Hakim I, Brok-Simoni F, Grossman Z, Katzir N, Harmerlin A, Ramot B, Rechavi G. Identity of a rearranged LINE/c-MYC junction sequences specific for the canine transmissible venereal tumor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991; 88: 8136-8139.

Ayyapan S, Suresh K, Ganesh T, Archibald D. Metastatic transmissible venereal tumor in a dog. A case report. *Indian Vet J*. 1994; 71: 265-266.

Bastan A, Baki-Acar D, Cengiz M. Uterine and ovarian metastasis of transmissible venereal tumor in a bitch. *Turk J Vet Anim Sci*. 2008; 32(1): 65-66.

Batson O. Role of vertebral veins in metastatic process. *Annals of International Medicine*. 1942; 16:38-45.

Boscós C. Canine transmissible venereal tumor: clinical observation and treatment. *Anim. Familiaris*. 1988; 3:10-15.

Catone G, Marino G, Poglayen G, Gramiccia M, Ludovisi A, Zanghi A. Canine transmissible venereal tumor parasitized by *Leishmania infantum*. *Vet. Res. Comm*. 2003; 27(7): 549-553.

Chiti L, Amber E. Incidence of tumors seen at faculty of veterinary medicine. University of Zambia: A four years retrospective study. *Zimbabwe Vet. J*. 1992; 3(4): 143-147.

Choi Y, Ishiguro N, Shinagawa M, Kim C-J, Okamoto Y, Minami S. Molecular structure of canine LINE-1 elements in canine transmissible venereal tumor. *Animal Genetics*. 1999; 30: 51-53.

Choi YK, Kim CJ. Sequence analysis of canine LINE-1 elements and p53 gene in canine transmissible venereal tumor. *J. Vet. Sci*. 2002; 3(4): 285-292.

Chu R, Sun T, Yang H, Wang D, Liao K, Chuang T, Lin C, Lee W. Heat shock proteins in canine transmissible venereal tumor. *Vet. Immunol. Immunopathol*. 2001; 82: 9-21.

Cohen D, Shalev A, Krup M. Lack of α_2 -microglobulin on the surface of canine transmissible venereal tumor cells. *J Natl Cancer Inst*. 1984; 72: 395-400.

Cohen D. The canine transmissible venereal tumour: a unique result of tumour progression. *Adv. Cancer Res*. 1985; 43: 75-112.

- Cruz G, Buitrago C, Hernández M, De Buen De A. neoplasias en aparato reproductor de perras: estudio retrospectivo de 6 años. *Vet mex.* 1998; 28 (1): 31-33.
- Das U, Das A. Review of canine transmissible venereal sarcoma. *Vet. Res. Comm.* 2000; 24(8): 545-556.
- Ferreira De La Cuesta G. Patología veterinaria. Editorial Universidad de Antioquia, 2003; 136-139.
- Flores E, Cataneo G, Gonzales C. Tumor venéreo transmisible. Registro de neoplasias 1986-1991. Universidad de Santiago de Chile. 1992. (www.veterinaria.uchile.cl/cd/XIcongreso/medicina/M10Med-1.doc).
- Jones T, Hunt R, King N. Veterinary pathology. Sixth edition. Edit. Lippincott Williams & Wilkins. 1997. 867-1040.
- Katzir N, Rechavi G, Cohen J, Unger T, Simoni F, Cohen D, Givol D. "Retroposon" insertion into cellular oncogen *c-myc* in canine transmissible venereal tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1985; 1054-1058.
- Mizuno S, Fujinaga T, Kurosawa T. Changes in lymphokine activated killer activity in peripheral blood lymphocytes from canine transmissible venereal sarcoma models. *Exp. Animal.* 1996; 45(3): 289-292.
- Morris J, Dobson, J. Oncología en pequeños animales. Editorial Intermédica S.A. Argentina. 2002. 190p.
- Moulton J. Tumors in domestic animals. 3rd Edition. University of California Press. California USA Chapter 6 Pág. 1990; 231-307.
- Murgia C, Pritchard J, Kim S, Fassati A, Weiss R. Clonal origin and evolution of a transmissible cancer. *Cell.* 2006; 126: 477 – 487.
- Ozaki K, Yamagami T, Nomura K, Narama I. Mast cell tumors of the gastrointestinal tract in 39 dogs. *Vet Pathol.* 2002; 39: 557- 564.
- Papazoglou L, Koutinas A, Plevraki A, Tontis D. Primary intranasal transmissible venereal tumor in the dog: A retrospective study of six spontaneous cases. *J. Vet. Med. Assoc.* 2001; 48: 391-400.
- Pires M, Seixas F, Pires I. Neoplasias em canídeos – um estudo descritivo de 6 anos. *RPCV.* 2003; 98(547): 11-118.
- Rogers K. Transmissible venereal tumor. *Compendium Continuing Education.* 1997; 19(9):1036-1045.
- Rondón I, Jaramillo H. Linfossarcoma (LSA) canino: reporte de caso. *Rev. MVZ Córdoba.* 2006; 11 (2): 897-850
- Santos F, Vasconcelos A, Moro A, Nunes J, Paixão T, Martins AS, Silva SS, Martins RF, Moro L. Apoptosis in the transplanted canine transmissible venereal tumor during growth and regression phases. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2008; 60(3): 607-612.
- Santos F, Vasconcelos A, Moro A, Nunes J, Paixão T. Apoptose no tumor venereo transmisible canino: características morfológicas e evidenciación bioquímica. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2001; 53 (5):557-562
- Singh J, Rama J, Sood N, Pangawkar G, Gupta P. Clinico-pathological studies on the effect of different anti-neoplastic chemotherapy regimens on transmissible venereal tumors in dogs. *Vet Res Comm.* 1988; 20 (1): 71-81.
- Sousa J, Saito V, Nardo A, Rodaski S, Guérios S, Bacila M. Características e incidência do tumor venereo transmisible (TVT) em cães e eficiência da quimioterapia e otros tratamientos. *Arch. Vet. Sci.* 2000; 5: 41-48.
- Thangathurai R, Balasubramaniam GA, Dharmaceelan S, Balachandran P, Srinivasan P, Sivaseelan S, Manohar BM. Cytological diagnosis and its histological correlation in canine transmissible venereal tumour. *Veterinarski Arhiv.* 2008; 78(5): 369-376.

Tizard I. Chapter 30: resistance to tumors. *In: Veterinary immunology*. 8 edition. Saunders Elsevier. 2009; 404-405.

Vázquez-Mota N, Simón-Martínez J, Córdova-Alarcon E, Lagunes L, Fajardo R. The T963C mutation of TP53 gene does not participate in the clonal origin of canine TVT. *Vet Res Commun*. 2008; 32:187–191

Von Holdt B, Ostrander EA. The singular history of a canine transmissible tumor. *Cell*. 2006; 126: 445-447.

White R. Manual of small animal oncology. British Small Animal Veterinary Association, London, 1991. 380 p.

Yang T. Metastatic transmissible venereal sarcoma in a dog. *JAVMA*. 1987; 190: 555-556.