

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**TUMOR VENEREO TRANSMISIBLE EN CANINOS
MONOGRAFIA**

POR:

ALEJANDRA MARGARITA NÚÑEZ HERRERA

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO
DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN, COAHUILA

JUNIO DE 2009

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

TUMOR VENEREO TRANSMISIBLE EN CANINOS

MONOGRAFIA

POR:

ALEJANDRA MARGARITA NÚÑEZ HERRERA

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO
DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

ASESOR:


M.C. ESEQUIEL CASTILLO ROMERO

TORREÓN, COAHUILA

JUNIO DE 2009

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

TUMOR VENEREO TRANSMISIBLE EN CANINOS

POR:

Alejandra Margarita Núñez Herrera

**MONOGRAFIA APROBADA POR EL
H. JURADO EXAMINADOR COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OBTENER EL TITULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA.

APROBADO POR:



**M.C. ESEQUIEL CASTILLO ROMERO
PRESIDENTE DEL JURADO**



**M. C. JOSÉ LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELÍAS
COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL
DE CIENCIA ANIMAL**

TORREÓN, COAHUILA

JUNIO DE 2009

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
"ANTONIO NARRO"
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

TUMOR VENEREO TRANSMISIBLE EN CANINOS

MONOGRAFIA

POR:

ALEJANDRA MARGARITA NÚÑEZ HERRERA

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

PRESIDENTE DEL JURADO:



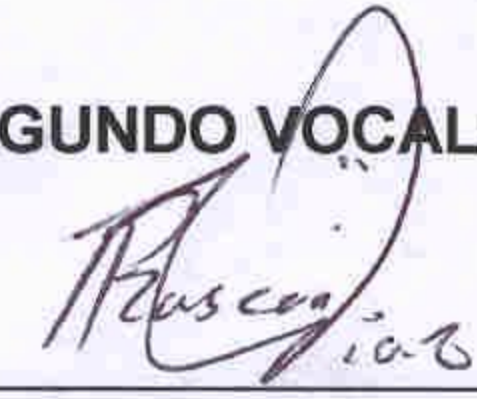
M. C. ESEQUIEL CASTILLO ROMERO

PRIMER VOCAL:



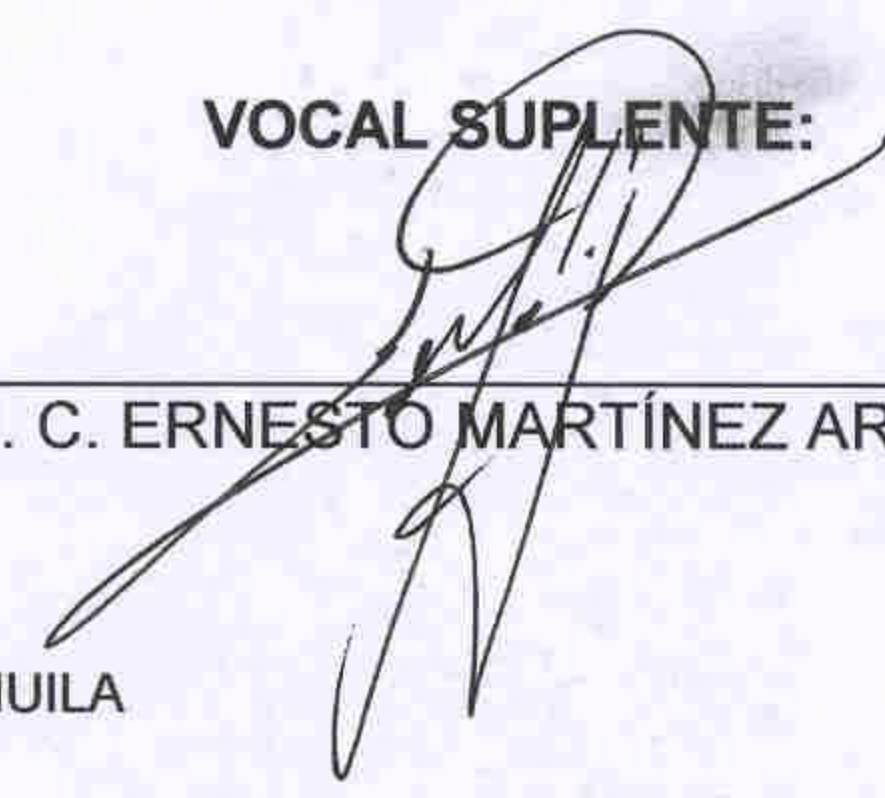
M. C. JOSE LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELIAS

SEGUNDO VOCAL:



M. V.Z. CARLOS RAUL RASCON DIAZ

VOCAL SUPLENTE:



M. C. ERNESTO MARTÍNEZ ARANDA

TORREÓN, COAHUILA

JUNIO DE 2009

DEDICATORIA

A DIOS

Por permitirme llegar hasta donde ahora estoy., y además darme la oportunidad de seguir avanzando hasta finalizar mi vida, ya que espero que me guíe en un buen camino de oportunidades para lograr todos y cada uno de mis objetivos.

A MIS PADRES

Por guiarme y aconsejarme siempre a un buen camino, por darme la oportunidad de demostrarles que todo lo que hago y lo que voy a hacer es por ustedes y pensando en ustedes, por el apoyo incondicional que siempre me han brindado en mis estudios y jamás negarme algo. Todo esto resumido a solo agradecerles por ser mis padres, siempre.

A MI TIA

Por todos los consejos que me ha brindado, no solo a mí, sino a toda la familia desde que mis abuelos ya no están se convirtió en el centro de todos. Por estar siempre presente en cualquier momento, ser el mejor apoyo y la mejor tía del mundo.

A MIS PROFESORES

Por darme la oportunidad de aprender de sus conocimientos y sus experiencias invaluable, además del apoyo que me han brindado, simplemente Gracias!!!

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, a mi familia, mi novio y mis amigos por estar a mi lado en toda situación y brindarme su apoyo jamás negado.

Por creer en mí incondicionalmente y también por demostrarme que todos y cada uno de ellos son personas que luchan para cada día ser mejores sin importar que exista alguna limitación y sobre todo aquello realizado es para un buen fin.

Resumen

El tumor venéreo transmisible es una neoplasia que se localiza en los genitales tanto de hembras como de machos, principalmente en los caninos, suele producir metástasis, además la muerte del animal. El tumor venéreo transmisible es la única neoplasia en la cual las células cancerígenas pueden ser trasplantadas de un hospedador a otro en un medio natural., generalmente se transmite durante el coito, principalmente en animales jóvenes sexualmente maduros. Como lesiones macroscópicas y signos se observan masas multinodulares con aspecto de coliflor, la mayoría de estos se encuentran ulcerados e infectados, con zonas necrosadas y hemorrágicas.

Un buen diagnóstico se realiza por medio de pruebas de laboratorio, como citología vaginal, y un buen tratamiento para Tumor venéreo se basa principalmente en quimioterapia, remisión quirúrgica y radioterapia.

PALABRAS CLAVE: Tumor venéreo transmisible, Sarcoma infeccioso, Granuloma venéreo, Linfosarcoma transmisible, Tumor de Sticker.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTE.....	3
3. ETIOLOGÍA	4
4. TEORÍA DE ONCOGÉNESIS VIRAL EN EL TVT	5
5. INMUNOLOGÍA	9
6. TRANSMISIÓN Y PATOGENIA.....	11
7. MORFOLOGÍA	13
8. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y LESIONES.....	14
9. DIAGNOSTICO	18
10. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	19
11. TRATAMIENTO	20
12. XI.- ALTERNATIVA TERAPEUTICA	23
13. XII.- BIBLIOGRAFÍA	24

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Descripción del procesamiento de muestras para microscopía electrónica de transmisión.....14

Figura 2- Tumor venéreo transmisible de localización extragenital.....15

Figura 3- Ocurrencia y medidas para el control del sarcoma de Sticker en una comunidad rural del Municipio Bayazo.....16

Introducción

El Tumor Venéreo Transmisible (TVT) se describe en animales domésticos y se conoce desde principios del siglo XX, pero el panorama se encuentra en constante evolución con la presencia y mayor incidencia en caninos no supervisados o vagabundos. Está distribuido a nivel mundial y fue descrito por primera vez en 1820 por Hujard en Europa y su nombre se asocia con Sticker que sistemáticamente lo estudió específicamente en 1905. Más tarde, fue probado que los caninos son los únicos afectados por TVT descrito por Flor en 1954. Fue entonces cuando se confirmó que las células neoplásicas eran el agente causal y que esto inducía una respuesta inmune en el hospedador, lo cuál fue probado por Cohen en 1972 (Boscos, 2004).

El TVT, también es llamado tumor de Sticker es una neoplasia que se localiza en los genitales tanto de hembras como de machos caninos, es también conocido como sarcoma infeccioso, linfosarcoma venéreo, granuloma venéreo, condiloma canino, tumor transmisible de células reticulares entre otros. Este es un tumor que tiene un comportamiento epizootico muy peculiar, ya que suele presentar oscilaciones en su frecuencia en la población canina a lo largo de los años. (Ortega y col., 2003).

El TVT canino por lo general es una neoplasia con características histológicas benignas y en animales sanos puede involucionar de manera espontánea. En perros inmunodeprimidos, el TVT suele producir metástasis y causar la muerte del animal. La enfermedad clínica se limita usualmente a perros de edad reproductiva entre 2 y 6 años de edad, mas comúnmente en hembras (Trigo, 1998). Se propaga a través del coito, lameduras o mordeduras, y son los perros callejeros los que actúan como reservorios de esta enfermedad (Mi-Sun Park y col., 2006).

Su morfológica macroscópica es, aspecto de coliflor, pedunculado, nodular, papilar, o multilobulado, y va desde un nódulo pequeño (5 mm) a una masa grande (10 cm) y al tacto es firme aunque friable, la parte superior comúnmente

se encuentra ulcerada e inflamada, se localiza en la mucosa del tracto reproductivo de la hembra (generalmente vulva y vestíbulo vaginal) y en el pene en el caso de los machos. Se ha diagnosticado también en zonas extragenitales como piel, vías nasales, cavidad oral e interior del contorno de los ojos (Martínez, *et al.*, 2006), así como en bazo, cerebro, hígado y pulmones lo que indica su capacidad de metástasis (Ortega y col., 2003).

La transmisión ocurre por pasaje de las células exfoliadas intactas a través de la cópula, para lo cual la mucosa receptora debe estar lesionada antes o durante el coito. Estas células se implantan sobre las membranas mucosas genital, nasal u orofaríngea y la piel. En ocasiones las células tumorales pueden transportarse a diferentes zonas cutáneas a través del laminado de los órganos genitales afectados y la piel circundante. El TVT se encuentra en la mucosa del tracto reproductivo de la hembra, generalmente vulva y vestíbulo vaginal y en el pene en el caso de los machos (Martínez y col., 2006).

El TVT atrae la atención de algunos autores debido a su alta frecuencia y la necesidad de encontrar tratamientos eficaces, a los rasgos peculiares de la enfermedad, el interés continuo y creciente tanto de la medicina humana como de la medicina veterinaria en oncología (Boscos, 2004).

ANTECEDENTES

El primer antecedente histórico documentado del tumor venéreo transmisible, se describe por primera vez en 1820 por Hujard en Europa, eventualmente específicamente en 1828, Delabere-Blaine lo menciona en algunas investigaciones (Sousa y col., 2000) y su nombre ha sido asociado con Sticker que sistemáticamente lo estudió a principios del siglo XX (Boscós, 2004).

Mientras tanto Novinsky en 1876, demuestra que el tumor puede ser transplantado desde un hospedador susceptible a otro hospedador a través de la inoculación con células tumorales. Las inclusiones citoplasmáticas halladas en las células tumorales causaron el que esta neoplasia se atribuyera a agentes de tipo viral por algunos autores, a pesar de que el tumor no pudo ser consistentemente transmitido a través de extractos libres de células (Mello Martins y col., 2005).

Se ha registrado en todos los continentes; en Asia fue identificado por Wong y K'Ang en 1932, en América por Flor en 1951, en África por Bwangamoi en 1967 y en Australia por Locke en 1975 (Boscós,2004).

Esta neoplasia es poco común en el Norte y Centro de Europa y en Norteamérica, debido al control demográfico de animales vagabundos, el examen de selección preventivo y el tratamiento eficaz de casos clínicos; con algunas excepciones, puede permanecer endémico en el resto del mundo, esto debido a la falta de control canino y a la ineficiencia en la labor de tratamientos eficaces (Boscós,2004), y suele presentarse con mayor frecuencia en áreas tropicales o subtropicales (Calero y col., 2006).

En México, se considera endémico pero con una baja prevalencia, suele ser común sobre todo en áreas donde existen ineficiencias en cuanto al control de la población canina (Ramírez y col., 2007).

Etiología

El Tumor venéreo transmisible (TVT), también conocido como sarcoma infeccioso, granuloma venéreo, linfosarcoma transmisible o tumor de Sticker, es un tumor retículo-endotelial benigno del canino que afecta sobre todo a los órganos genitales externos y ocasionalmente a los genitales internos (Mello Martins y col., 2005).

Sticker estableció en 1905 que la transmisión se realiza mediante células de neoplasma intactas, más tarde Flor en 1954 demuestra que los caninos son los únicos afectados por TVT, y posteriormente Cohen en 1972 confirma que la célula del neoplasma es el agente causal y que eso induce una respuesta inmune en el huésped. Estas diferencias morfológicas significativas eran demostradas para distinguir entre células de perro normales y células del tumor. Estos incluyen constantemente algunas aberraciones de cromosoma sumamente específicas, que, asociadas con otros factores, conducen a la conclusión que TVT proviene de las células que han sufrido una mutación causada por un factor todavía desconocido (Boscos, 2004).

Generalmente se transmite durante el coito, principalmente en animales jóvenes sexualmente maduros. Las células del TVT contienen un número anormal de cromosomas, que oscila entre 57 y 64 con un promedio de 59, en contraste con el número normal de cromosomas de la especie que es de 78. Las características antigénicas de la superficie de sus células sugieren que todos los TVT se originan a partir de un tumor canino único original (Mello Martins y col., 2005).

Es importante recalcar que este neoplasma con propiedades y desarrollo poco convencional clínico, naturalmente ocurre exclusivamente en perros contaminados principalmente por el contacto sexual y posiblemente por el contacto directo relacionado con el comportamiento social entre ellos (Boscos, 2004).

La clasificación, el diagnóstico y el pronóstico de los tumores de células redondas se basan en gran parte en su citología, histoquímica y características histopatológicas, aunque algunas veces se llevan a cabo pruebas citogenéticas y análisis microscópicos de electrones, aunque su empleo es limitado debido a la complejidad de las técnicas y sobretodo a la necesidad de técnicos expertos (Taci Cangul, 2001).

A pesar de la gama de técnicas diagnósticas ya mencionadas, la clasificación exacta y el diagnóstico de los tumores pueden ser complicados. Las células que componen los tumores tienen una semejanza morfológica y el problema es aún mayor cuando los tumores presentan las etapas de diferenciación así como formas de célula inesperadas (Taci Cangul, 2001).

Teoría de oncogénesis viral en el TVT

En los últimos 20 años hemos sido testigos del papel tan importante que juegan los virus en el desarrollo de la oncología en los humanos y se han catalogado solo algunos tipos de cáncer con etiología viral (Butel, 2000)

De manera general los mecanismos de oncogénesis viral se pueden resumir de la siguiente manera:

1. Estimulación de proliferación celular por genes virales transformantes denominados oncogenes (Peters, 1990)
2. Activación de genes celulares por promotores virales insertados en sus proximidades (Peters,1990)
3. Generación de mutaciones por inserción del DNA viral en cromosomas celulares
4. Inmunosupresión
5. Inducción no específica de la proliferación celular secundaria a ciclos de reacción inflamatoria y regeneración (Delgado, y col., 2004)

Los virus tumorigénicos alteran la maquinaria de la célula infectada para promover su propia supervivencia y crecimiento. En este proceso, los virus interfieren con los mecanismos de control celular normal, originando un crecimiento anormal, alteraciones genéticas y finalmente un procesos de malignidad (Delgado y col., 2004).

El RNA y DNA de tumores de origen viral hacen contribuciones fundamentales en dos de las mayores áreas de investigación oncológica, los virus fueron los primeros en ser descubiertos y analizados según su patrón y desarrollo y síntesis celular (Butel, 2000), por lo que son los oncogenes los que originan las partes esenciales para su replicación y transformación celular, y son las oncoproteínas las que se complementan con proteínas para llevar a cabo el estímulo del ciclo celular y de progresión para desencadenar la formación de la neoplasia (Butel, 2000)

En cuanto a la replicación viral dentro de las células, causan cambios degenerativos o de muerte celular, lo cual se manifiesta con diferentes lesiones o enfermedades en animales domésticos o silvestres. Los viriones, que son partículas infectantes, carecen de ribosomas para llevar a cabo síntesis proteica y generar diferentes componentes de su envoltura, por lo cual emplean los organelos de la célula huésped para poder replicarse. Esta replicación, genera alteraciones en los organelos involucrados, siendo reemplazados gradualmente por el acumulo de proteínas virales y otras estructuras, las cuales son utilizadas para la formación de nuevos virus.

El proceso de replicación viral, produce varios tipos de proteínas empleadas para el ensamblaje de nuevos viriones. La producción abundante de proteínas virales y otros componentes, se puede acumular excesivamente y generar inclusiones (cuerpos de inclusión) que distorsionaran la morfología celular, declinando la formación de energía, las bombas electrolíticas en la superficie celular y desequilibrando el pH interno.

El resultado final de este proceso conlleva a la lisis celular con liberación de detritus celulares y nuevos virus (en algunas familias virales) a los espacios titulares, dándose manifestación clínica de enfermedad.

El efecto de la lisis celular por los virus, se retroalimenta con la respuesta celular inflamatoria, tanto para la presencia de los virus como retroalimentada por los detritus celulares (Cedillo y col., 2005).

Algunos autores describen al TVT como un tumor de células redondas, mientras que otros hacen referencia de él como un tumor de linfocitos, histiocitos incluso de células necrodermales y epiteliales, es decir, un granuloma infeccioso (Cockrill y col., 1975).

En un estudio ultra estructural del tumor de Sticker, se menciona que las alteraciones de las células tumorales en degeneración consisten en cambios citoplasmáticos durante sus múltiples estadios tumorales, y los cambios en ambos núcleos citoplasmáticos avanzan según dicha degeneración y conforme aumenta dicha degeneración el retículo endoplásmico y los ribosomas sufren las mismas consecuencias (Cockrill y col., 1975).

Eventualmente, se llevó a cabo un estudio preliminar del tumor de Sticker en el año de 1985, y se menciona que las células degeneradas y necróticas son caracterizadas principalmente por una aparente vacuolización del citoplasma y la pérdida de los organelos normales existentes, cabe mencionar que esta investigación fue hecha únicamente en dos pacientes caninos (Amber y col., 1985), esto mismo se reporta en investigaciones anteriores por Adams y col, que menciona la presencia de partículas virales tipo "C" en tejido de desarrollo y crecimiento en las células del tumor venéreo transmisible, al igual que González-Angulo y Hernández Jáuregui que reportaron un hallazgo similar de partículas virales intracitoplasmáticas en estas mismas células (Amber y col., 1985) también se describe que aunque las inclusiones citoplasmáticas anularon laminillas y

densidad cristalina, se logró observar en algunos de los estadios alguna inclusión que pudiese relacionarse a alguna infección viral, este trabajo describe infiltraciones leucocitarias en las células tumorales de TVT, sin embargo, esta en constante desarrollo ya que ultraestructuralmente existe una relación entre la infiltración leucocitaria y las células tumorales con un desarrollo progresivo y estadios de regresión tumoral, esto se debe mas que nada a que la neoplasia muestra numerosas infiltraciones leucocitarias y de colágeno, las cuáles se relacionan primordialmente con el estadio de desarrollo y volumen tumoral, por lo tanto conforme estas estructuras disminuyen el tumor refleja una regresión (Hill y col.,1984).

Existen dos probables explicaciones para estos procesos:

- 1.- La síntesis del colágeno ocurre extracelularmente
- 2.- El colágeno sintetizado intracelularmente es tomado de la degradación celular (Hill, et., al 1984)

Algunos investigadores suponen que la relación existente entre las células linfocitárias proveen cierta toxicidad linfocítica la cuál tiene como efecto retardar el desarrollo tumoral (Hilly col.,1984), por medio de la técnica de microscopía electrónica las neoplasias observadas se componen principalmente de: macrófagos, linfocitos, células plasmáticas, estromas reticulares y vasos sanguíneos (Cockrill y col.,1975), también se han observado infiltraciones linfocitarias en los diferentes estadios del desarrollo tumoral, así como eosinófilos y son asociados con linfocitos y células tumorales, estos mecanismos son sumamente responsables de la eosinofilia en todo el TVT y desafortunadamente es un mecanismo totalmente desconocido (Hill y col.,1984).

Solo existe una teoría para este mecanismo, y es la fragmentación de la membrana plasmática, tomando en cuenta la gran cantidad de procesos citoplasmáticos en el desarrollo de esta neoplasia (Hill, et., al 1984), sin embargo, existen cambios ultraestructurales en los estadios de progresión o regresión tumoral y es posible que se presente una posible partícula viral en las células recolectadas, estas observaciones han sido descritas en diferentes estudios de investigación pero ningún hallazgo ha sido totalmente concretado (Cockrill y col., 1975).

Inmunología

El tumor venéreo transmisible es la única neoplasia en la cuál las células cancerígenas pueden ser trasplantadas de un hospedador a otro en un medio natural (Kamran y col.,2002), únicamente es necesario que el receptor se encuentre inmunodeprimido, y así se provee un medio idóneo para el contagio (Yang, 1998).

Sticker es un tumor inmunogénico, y se demostró que el sistema inmunológico del hospedador juega un papel decisivo en inhibir el crecimiento tumoral y en la producción de metástasis (Mello Martins y col., 2005), así que, todo patrón depende de la inmunidad del huésped, a nivel experimental se observa que en perros adultos inmunocompetentes esta neoplasia tiende a regresar de manera espontánea en pocos meses, mientras que en caninos inmunodeprimidos tiende a crecer y a metastatizar (Martínez y col., 2002).

En investigaciones recientes donde se emplearon varios marcadores genéticos se concluyó que el agente infeccioso del TVT canino es la misma célula cancerosa y que el tumor es clonal en su origen. De hecho, se considera que una célula somática se desarrolló como un parásito transmisible. Las células de TVT comparten un inmunofenotipo con los histiocitos, lo cual fue interpretado originalmente como un rastro de su probable origen celular, sin embargo,

recientemente existe evidencia que indica que las células de TVT son leucocitos no maduros con linaje mieloide (Ramírez y col., 2007).

Aunque el origen de esta neoplasia no ha sido totalmente definido, algunos estudios abordados por medio de inmunohistoquímica indican que tiene un origen histiocítico (Kuang-Wen Liao y col., 2003) considerándose inusual en varios aspectos: en primer lugar las células neoplásicas son genéticamente distintas a las del huésped, ya que contienen 59 cromosomas en lugar de los 78 naturalmente presentes en las células somáticas del perro y en segundo lugar, la transmisión se lleva a cabo por la implantación de las células neoplásicas de una manera inmediata (Ramírez y col., 2007).

Por otro lado, se ha demostrado en algunas investigaciones que el TVT tiene un origen clonal de células cancerosas que presentan un inserto LINE en el proto-oncogen c-myc que induce la sobre expresión de este gen. La infección se efectúa por trasplante de células tumorales sobre mucosa genital normal (Medrano, 2007).

La regresión de esta neoplasia se atribuye principalmente a una serie de investigaciones que se han llevado a cabo *in Vitro*, describen que TVT es sumamente antigénico ya que estimula su producción mientras va inhibiendo los factores de bloqueo del huésped, por lo que por medio del suero se ha medido su actividad en el curso de la enfermedad, así como su proceso de bloqueo e inhibición de factores, en lo cuál influye en gran parte la inmunidad humoral del huésped, ya que los anticuerpos pueden ser inactivados por la introducción de nuevos agentes, o pueden mantener un complejo antígeno-anticuerpo en donde se bloquea IgG (Beschoner y col., 1979) aproximadamente 40 días después del contagio, lo cuál se observa por medio de inmunofluorescencia, posteriormente se remueve el tumor, se inhiben y bloquean las funciones y se detiene el curso clínico de la neoplasia, por lo que suponen existe una manera de regresión tumoral o bien hay progresión y una posible metastásis tomando en cuenta el estado de inmunocompetencia del huésped (Epstein y Bennett, 1974).

Al llevarse a cabo la transmisión, el tumor de Sticker puede permanecer durante 4 a 6 meses o más, incluso puede tener una regresión espontánea (Yang, 1987) que puede ser causada por la inmunidad humoral del hospedador y respuestas celulares en contra de la neoplasia y sobreexpresión de las moléculas de MHC (Kuang-Wen Liao y col., 2003) además las células neoplásicas de TVT disminuyen la expresión de las moléculas MHC I y II durante la fase de la progresión del tumor. Esta alteración inmune puede ser relacionada con una interacción anormal de componentes inmunes (Ramírez y col., 2007).

Transmisión y Patogenia

Las neoplasias de vagina y vestíbulo representan el 2.5 al 3% de los tumores en caninos adultos. El leiomioma y el tumor venéreo transmisible (TVT) son las neoplasias vaginales más comunes, y suelen encontrarse en caninos sexualmente activos afectando principalmente a los órganos genitales externos del macho, en cuanto a la hembra suelen localizarse en vagina y alguna de las veces en útero (Martínez y col.,2002).

El TVT es notable, ya que es el único tumor que puede ser transplantado dentro de individuos de la misma especie e incluso a miembros de la familia canina, tales como zorros, de coyotes y de lobos (Ramírez y col., 2007).

Se ha establecido en diversas investigaciones que esta neoplasia posee una línea de células sumamente estables y que pueden permanecer en el huésped incluso hasta por mas de dieciocho meses (Adams y col., 1968).

La transmisión se origina por pasaje de células exfoliadas intactas a través de la cópula, para lo cual la mucosa receptora debe estar lesionada antes o durante el coito, estas células se implantan sobre las membranas mucosas genital, orofaringe o la piel. A veces las células tumorales pueden vehicularizarse a diferentes zonas cutáneas a través del lamido de los órganos genitales afectados y la piel circundante. Los lugares extragenitales más comunes para hallar células transplantadas son cavidad nasal, bucal, piel y órbita (Martínez y col., 2002).

Se menciona que existen cuatro formas de transmisión: directa, auto transplante, vectores y quirúrgica y el período de incubación fluctúa de 2 a 6 meses (Medrano, 2007).

La implantación del tumor se facilita por la presencia de cualquier lesión en la mucosa o por la pérdida de integridad de la misma, y el crecimiento de la neoplasia comienza entre 15 y 60 días después de la implantación, evolucionando en forma lenta e impredecible durante años o ser invasivos y eventualmente transformarse en malignos y formar metástasis (Mello Martins y col., 2005).

El tumor venéreo ha sido considerado algunas veces como un tumor benigno, como un tumor potencialmente maligno o como un tumor maligno con baja capacidad para provocar metástasis. El progreso del tumor es comúnmente predecible. En casos naturales y experimentales el patrón inicial corresponde con un crecimiento progresivo el cual es seguido por una fase estática, la cual termina con una fase de regresión correspondiente con el establecimiento de inmunidad en animales adultos (Ramírez y col., 2007).

Morfología

Llamamos neoplasma a un crecimiento de células nuevas que proliferan sin control, sin ejercer alguna función útil y por lo general carecen de una disposición ordenada. En el caso de las neoplasias benignas la morfología es aproximadamente normal en relación con los tejidos adyacentes aunque algo distorsionada por el aumento en el número de células, suele no extenderse más allá de la membrana básica o de la capa basal de células y cuando el tumor se involucra con una membrana mucosa todo su crecimiento es hacia el exterior del cuerpo sin infiltrarse en los tejidos debajo de la cubierta epitelial (Runnells y col., 1982).

La morfología del tumor venéreo *in Vitro* es sumamente interesante, según algunas investigaciones (Adams y col., 1968) después de cultivar las células por un periodo de 24 horas, la mayoría presentaba histológicamente una forma redonda u ovoide estas células poseen núcleos grandes, redondos, hipercromáticos y con un nucleolo situado en el centro, además poseen un citoplasma, abundantes eosinófilos y números notables de figuras mitóticas.

El tumor es extremadamente rico en células, y el estroma que contiene abundantes vasos sanguíneos se observa como una línea delgada dentro de los racimos celulares del tumor (Gurel y col., 2002). Sólo algunas presentaron características de células ligeramente alargadas y delgadas. A 48 horas se presentaron 2 tipos de morfología celular: algunas células alargadas y sumamente delgadas, a diferencia de las células redondas con un núcleo prominente y citoplasma abundante. Después de 3 días de incubación, se observaron grupos de células adjuntas, es decir, unidas en varios grupos, y algunas de ellas se encontraban dispersas en el medio, con formas redondas, alargadas y delgadas (Adams y col., 1968).

TVT tiene un aspecto morfológico microscópico similar a otras neoplasias de células redondas, sin embargo, tiene variedades como macrófagos y células de 15-30 mm de diámetro (Sousa y col., 2000). Estas células son pequeñas y redondas además son acompañadas de un núcleo grande y un citoplasma prominente en el cuál la vacuolización es muy común (Kuang-Wen Liao y col., 2003).

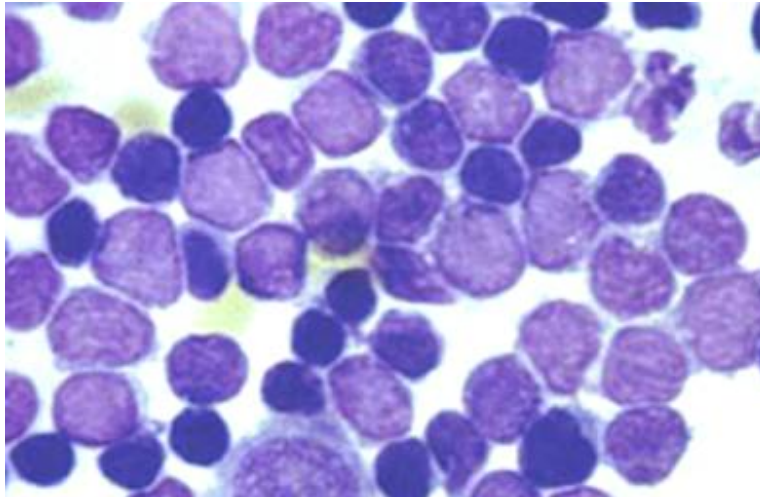


Fig. 2 Citología vaginal, utilizando la tinción hematoxilina y eosina en la cuál se aprecian células neoplásicas pleomórficas, con un núcleo grande e hiper cromático, contiene gran cantidad de cromatina, un nucleolo prominente y abundantes figuras mitóticas (Cedillo, 2007).

Manifestaciones clínicas y lesiones

TVT comprende signología que se diferencia en cuanto a hembras y machos afectados. (Birchard y Sherding, 1996).

En algunas ocasiones el propietario acude a la clínica debido al lamido excesivo de genitales en ambos sexos (Birchard y Sherding, 1996) presencia de secreción sanguinolenta constante vaginal o perianal en su mascota, además de hematuria, mucosas ulceradas y en el tejido nodular hemorragias localizadas con algunas decoloraciones (Sousay col., 2000).

Genital

Machos: En el fórnix y prepucio peneano.

En el pene se localiza en el glande o caudal al mismo, y en el prepucio desde el fórnix al orificio prepucial lo recomendable es exteriorizar el pene para poder visualizarlo (Barceló de la Isla., 2007).



Fig. No.2. Sarcoma de Stiker localizado en el prepucio. (Martínez y col., 2002).

Hembras: en el vestíbulo vaginal, para poder visualizarlo se requiere distender los labios vulvares (Barceló de la Isla., 2007).



Figura No. 3 Neoformación de unos 3.5 cm de diámetro y de 1.0 cm por encima del nivel de la piel (De la Cruz y col., 2004).

Extragenital:

Las formas de presentación incluyen:

- intranasal
- cavidad oral: labios y lengua
- ojo: esclerótica y cámara anterior del ojo
- piel (Barceló de la Isla., 2007).

En general, se encuentran placas blanquecinas con pequeños fragmentos de tumor, y como referencia puede desprenderse fácilmente el tejido primario durante la manipulación clínica (Sousa y col., 2000)

Lesiones macroscópicas

Se observan masas multinodulares con aspecto de coliflor situadas en la vulva y extendiéndose hasta vestíbulo y vagina, las cuales tienen un aspecto de deformación anatómica. Las masas son coalescentes y con dimensiones variables; algunos de ellos suelen ser pequeños nódulos con un diámetro de 2 a 4 cm aproximadamente, por otro lado pueden llegar a alcanzar un tamaño de 12 cm de largo por 6 cm de ancho.

La mayoría de los tumores se encuentran ulcerados e infectados, con zonas necrosadas y hemorrágicas (Ramírez y col., 2007).

En cuanto a la vulva aparecen varias secciones de un tumor sólido bien circunscrito pero no encapsulado localizado en dermis e hipodermis profunda (Ramírez y col., 2007).

Lesiones microscópicas

Algunas áreas suelen estar ulceradas y están acompañadas de tejido de granulación. Las células tumorales se distribuyen a manera de racimos o cordones apretados compuestos de grandes células homogéneas, redondas y entremezcladas por un delicado estroma. El citoplasma es eosinófilo, denso, algunas veces vacuolado y no siempre es perceptible. El núcleo puede presentar diferentes tamaños, lo acompaña un poco de cromatina granular o condensada y un nucleolo prominente (Ramírez y col., 2007). Las figuras mitóticas son abundantes alcanzando 6-8 en algunas áreas. Se incluyen también discretos grupos de linfocitos que infiltran el tumor adyacente a zonas necrosadas y hemorrágicas (Ramírez y col., 2007).

Diagnóstico

En términos generales, en el caso de las neoplasias llevar a cabo una anamnesis puede esclarecer sobre la etiología del tumor, aún así es sumamente importante la capacidad y el conocimiento del médico veterinario (De nardo y col., 2002).

El diagnóstico morfológico de la entidad neoplásica en todos los casos representa la base para establecer una terapéutica y un pronóstico de sobrevida. Por lo que las muestras necesarias para este fin deben llegar a laboratorio en óptimas condiciones (Rangel).

TVT puede ser diagnosticado y comprobado por medio de pruebas de laboratorio, tales como citología vaginal, la cual es sumamente esencial para el diagnóstico primario (Duncan y Prasse, 1979), posteriormente deben tenerse a disposición la histopatología, biopsia incisional y/o vaginoscopia (Sousa y col., 2000).

Por otro lado, un examen complementario siempre es conveniente ya que nos permite profundizar en la historia del paciente oncológico, aliado a radiografía, ultrasonografía, hemograma, pruebas bioquímicas y se recomienda como complemento de historia clínica un uroanálisis, (De nardo y col., 2002).

Recientemente, la biología molecular ha demostrado su eficacia en el diagnóstico de TVT (Ramírez, et., al 2007), sin embargo, no existen anticuerpos específicos para el diagnóstico de TVT por inmunohistoquímica y, por lo tanto, se requiere de un panel de anticuerpos para su identificación (Goldschmidt y Hendrick, 2002).

Es relevante recalcar que en hembras esta neoplasia se localiza frecuentemente en vagina con un 53% de los casos totales, en la vulva 33%, y en regiones extragenitales 14%. Por otro lado, en los machos la totalidad de los casos se encuentran principalmente en prepucio o pene 56% y en zonas extragenitales 14% (Sousa y col., 2000).

Los diferentes tipos de neoplasias pueden ser identificadas y clasificadas en diferentes grupos anatomopatológicos, por medio de la microscopía óptica y/o la inmunohistoquímica (Khosravi y col., 2004)

Diagnóstico diferencial

El TVT se incluye dentro del grupo de tumores de células redondas de piel en caninos, además de el linfoma, el melanoma, el plasmacitoma, el histiocitoma, mastocitoma, linfosarcoma y el tumor de células cebadas (Medrano, 2007). El linfoma, histiocitoma y el tumor de células cebadas son considerados como los diferenciales primarios; sin embargo, el tumor de Sticker canino es del primero que se sospecha cuando los órganos genitales están afectados (Ramírez y col., 2007).

Dentro de las neoplasias que afectan vulva y vagina como tal, se han descrito tanto en hembras caninas, felinas, porcinas e incluso yeguas. Dentro de la gran gama de tumores se incluye el adenocarcinoma, histiocitoma fibroso, lipoma, mixoma y mixofibroma, melanoma, osteosarcoma, papiloma y el leiomioma y leiomiosarcoma, todos ellos se diagnostican por medio de pruebas de laboratorio tales como histopatología e inmunohistoquímica (Radi, 2005).

Por lo tanto, el diagnóstico diferencial de las otras neoplasias y el TVT canino debe basarse principalmente en criterios clínicos, y de laboratorio tales como exámenes citológicos e histopatológicos (Ramírez, et., al 2007) sobretodo antes de iniciar una opción terapéutica con el paciente (Beletti y col., 2004).

Tratamiento

Las neoplasias son principalmente enfermedades que se caracterizan por ser altamente diseminadas, que se ponen de manifiesto por el estudio anatómo-patológico de una de sus metástasis. El tratamiento no está totalmente establecido, salvo en unas pocas situaciones con implicaciones terapéuticas específicas, y que proponen a cierto tiempo un buen pronóstico. El tratamiento más habitual es la quimioterapia empírica con regímenes basados en los taxanos (paclitaxel o docetaxel) y platinos (cisplatino o carboplatino), con unos resultados dispares en los diferentes estudios (Khosravi y col., 2004).

Los antineoplásicos actúan de manera que interfieren en el proceso de síntesis de DNA, RNA y proteínas provocando así muerte celular inmediata, a una primera tentativa división celular (Sousa y col., 2000), la terapia constituye un método mayormente mas eficiente, disminuyendo el factor de riesgo sobre todo en animales en un período senil, y con menos probabilidades de regresión tumoral (Sousa y col., 2000).

Desde el punto de vista terapéutico puede expresarse que han sido diversos los procedimientos que han sido utilizados, la indicación sin excepción para tratar un tumor de comportamiento local comprende, el completo estado de salud y la edad de los pacientes que se someten a tratamiento (De la Cruz y col., 2004).

A principios del siglo XX, Sticker fue el primero que realizó una remisión quimioterapéutica con drogas antineoplásicas durante la sexta década, eventualmente en la octava década del siglo XX se utilizó vincristina como la principal elección en el protocolo de tratamiento (Boscos, 2004)

Actualmente, el tratamiento para Tumor venéreo se basa principalmente en quimioterapia, remisión quirúrgica y radioterapia, mientras que la inmunoterapia no ha tenido resultados eficaces (Boscos, 2004), sin embargo en estudios anteriores se utilizó como base terapéutica intralesional el bacilo Calmette-Guerin

(BCG), el cuál ofreció resultados eficaces de regresión tumoral en tan solo 63 días post- tratamiento, este sistema pudiese ser útil para la evaluación y eficacia de nuevos acercamientos inmunoterapeúticos, en neoplasias establecidas en animales, en este caso el tumor de Sticker (Hess y col., 1997).

En cuanto a la remisión quirúrgica, esta se ha aplicado desde el siglo pasado, mostrando una tarifa muy baja en cuanto a resultados eficacia (regresiones del 30-35 %, debido a que mediante la cirugía fueron transplantadas células tumorales en la herida), mientras que el empleo de un electrocauterio hace que la cirugía sea mas sencilla, sin embargo el tratamiento quirúrgico no es sugerido como la primera opción, por lo tanto, podría ser aplicado a aquellos pacientes que únicamente presentan pequeñas nodulaciones, con una localización accesible, y así realizar una resección menos invasiva (Boscos, 2004).

En el caso de las cirugías pudiese resultar un control a largo plazo y es por supuesto un procedimiento que reduce el índice de regresión, obviamente existen algunas desventajas como por ejemplo, retrasos en la cicatrización, y formación de tejido fibroso en órganos genitales y riesgos en el proceso quirúrgico como tal (Sousa y col., 2000).

Se presume que esta neoplasia es sumamente sensible a la irradiación, sin embargo, al carecer de personal calificado, así como los altos costos en mantenimiento del equipo hacen que su uso sea extremadamente limitado, por lo tanto su uso es recomendado en casos donde las primeras elecciones fallan (Boscos, 2004).

En cuanto al tratamiento con quimioterapia, la dosificación del sulfato de vincristina es de 0.6 mg/m² de superficie corporal, una vez por semana, durante 2 a 6 semanas, tomando en cuenta algunas cuestiones como:

- a) Tamaño del neoplasma/grado
- b) Si hay o no presencia de metástasis
- c) Curso de la enfermedad

Los pacientes inducidos a tratamiento quimioterapéutico suelen recuperarse del todo, sin alterar el comportamiento y la capacidad reproductiva (Boscós, 2004).

Se menciona que los perros afectados menores de un año de edad en etapas iniciales de progresión, suelen ser tratados fácilmente con un resultado favorable, y el caso de cronicidad mayor a un año, es común notar resistencia al tratamiento, exigiendo una extensión de la terapia sin asegurar resultados acertados, el efecto en cuanto al tratamiento con sulfato de vincristina es alto, sin embargo, existen ciertas limitantes si el protocolo es interrumpido a la mitad de la terapia (Boscós, 2004).

Existen algunos nódulos que no presentan hemorragias después de haberse frotado (de menos de 0.5 cm), lo cual no es una razón suficiente y fundamentada de abandonar una terapia (Boscós, 2004).

Pueden surgir algunos efectos colaterales temporales por lo general 1 o 2 días posteriores a la terapia con vincristina tales como: anorexia parcial y depresión, y pudiese haber una ligera disminución en la cuenta de glóbulos blancos/leucopenia transitoria (Boscós, 2004), además de alopecia (poco significativa) y en muy pocas ocasiones indicios de náuseas, vómito y /o diarrea (Sousa y col., 2000).

Es sumamente importante que antes de iniciar la quimioterapia con vincristina, debe evaluarse el estado de salud general del paciente, y durante la terapia es necesario llevar la cuenta del número leucocitario, al menos en intervalos de una semana (Boscós, 2004).

Alternativa terapéutica

Protocolo COP (Ciclofosfamida, vincristina, prednisona)

Este protocolo se administra en ciclos de 3 semanas (21 días). Consiste en el empleo de vincristina, ciclofosfamida y prednisona.

Semana 1 (día 1)

- A. Comenzar prednisona 1 mg/kg por día oral (continuar tratamiento todos los días).
- B. Vincristina 0,75 mg/m² EV.
- C. Ciclofosfamida 200-250 mg/m² oral durante 2-5 días

Semana 2 (día 10)

- A. Vincristina 0,75 mg/m² EV.

Semana 3 (día 21)

- A. Vincristina 0,75 mg/m² EV.

Semana 4 (día 28)

- A. Vincristina 0,75 mg/m² EV
- B. Ciclofosfamida 200-250 mg/m² oral durante 2-5 días (Ripa, 2006)

Bibliografía

Adams W. Eugene, Carter P. Lolla y Sapp J. Walter. 1968. Growth and Maintenance of the Canine Venereal Tumor in Continuous Culture. *CANCER RESEARCH* 28, 753-757,

Amber, E.I., DVM, MS; Isitor, G.N, DVM, PhD; Adeyanju, J.B, DVM, PhD. 1985. Viral-like particles associated with naturally occurring transmissible venereal tumor in two dogs: Preliminary report. *Am J Vet Res*, Vol 46, No. 12.

Barceló de la Isla, R. 2007. tumor venéreo transmisible. http://www.cachorros.com.veindex2.phpoption=com_content&do_pdf=1&id=50

Beletti, M.E, Fontoura C.L, Andrade W.K. 2004. Morphometry of the cellular nuclei as diagnosis method of the histiocytoma, transmissible venereal tumor (TVT) and mastocytoma in dog. Vol. 10, p. 197 - 204

Beschorner, W.E, Hess, A.D, Allan, Nerenberg, S.T, y Epstein, R.B. 1979. Isolation and Characterization of Canine Venereal Tumor-associated Inhibitory and Blocking Factors. [*CANCER RESEARCH* 39, 3920-3927, October], 0008-54 72/79 /0039-0000S02.00

Birchard, S.J. Sherding, R.G. 1996. Manual clínico de pequeñas especies. Mc Graw Interamericana.

Boscos, C.M, y H.N. Ververidis. 2004. Canine TVT--Clinical Findings, Diagnosis and Treatment. Proceedings of the WSVF-FECAVA-HVMS World Congress, Rhodes.

Butel, J.S. 2000. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis* vol. 21 no.3 pp. 405-426.

Calero, H. Eustace, R. y Rodríguez, J.C. 2006. Comprobación de la efectividad de dos esquemas terapéuticos en el tratamiento del Tumor de Sticker en perros. *Revista Electrónica de Veterinaria REDVET* ISSN 1695-7504; Vol. VII, Nº 10, Octubre/2006.

Cedillo, P.C. 2007. Descripción del procesamiento de muestras para microscopia electronica de transmisión (MET). Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Departamento de Patología, Unidad de Microscopía Electrónica.

Cedillo, P.C, Salas, G.G, Constantino, F.C. 2005. Diagnóstico ultraestructural de agentes virales: estudio recapitulativo de 1996 a 2005. Unidad de Microscopia Electrónica, Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México

Cedillo, P.C. 2007. Selección de material de estudio. *Unidad de Microscopía Electrónica, Departamento de Patología. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM*

Cockrill, J.M, DVM, MS, y Beasley, J.N, DVM, PhD. 1975. Ultrastructural characteristics of canine transmissible venereal tumor at various stages of growth and regresión. *Am J Vet Res*, Vol. 36, no. 5.

Delgado, E.I, Rojas, M.A, Barrera, S.H.A, Ortíz, L.R. 2004. Los virus: Una importante causa de neoplasias en los seres humanos. *Rev Invest Clin*; 56 (4): 495-506.

De la Cruz, M., Cuesta, G., Valera Y. 2004. Ocurrencia y medidas para el control del sarcoma de Sticker en una comunidad rural del Municipio Bayazo. Datos no publicados.

De Nardi, A.B, Rodaski, R,S, Costa, T.A, Macedo, T.R, Rodigheri, S.M, Rios, A., Piekarz, C.H. 2002. Prevalencia de neoplasias e modalidades de tratamientos em caes, atendidos no hospital veterinario da universidade federal do paraná. *Archives of veterinary science* v.7, n.2, p. 15-26.

Duncan, J.R, Prasse, K.W. 1979. Cytology of canine cutaneous round cell tumors. Mast cell tumor, histiocytoma, lymphosarcoma and transmissible venereal tumor. *Vet Pathol*;16(6):673-9

Epstein, R.B, y Bennett B.T. 1974. Histocompatibility Typing and Course of Canine Venereal Tumors Transplanted into Unmodified Random Dogs. [*CANCER RESEARCH* 34, 788-793, April]

Gurel, A., Kuscu, B., E. G. Gulanber, E.G, y Arun, S.S. 2002. Transmissible venereal tumors detected in the extragenital organs of dogs. *Israel Journal of veterinary medicine* vol 57; PART 1 pages 23-27

Goldschmidt M.H, Hendrick M.J. 2002. Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: Meuten DJ, editor. *Tumors in Domestic Animals*. Iowa State Press, Ames, Iowa,:45-117.

Hess, A.D, Catchatourian, R, Zander, A.R, Epstein, R.B. 1977. Intralesional Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy of Canine Venereal Tumors. [*CANCER RESEARCH* 37, 3990-3994]

Hill, D.I, Yang, T.J, y Wachtel, A. 1984. Canine transmissible venereal sarcoma: Tumor cell and infiltrating leukocyte ultrastructure at different growth stages. *Vet. Pathol.* 21:39-45.

INEGI. 1998. Anuario Estadístico del Estado de Coahuila. p. 3-4, 6,14-15.

INEGI. 1994. Anuario Estadístico del Estado de Durango. p. 3-4, 13-14.

Kamran Ahrar, MD, David C. Madoff, MD, Sanjay Gupta, MD, Michael J. Wallace, MD, Roger E. Price, DVM, PhD, and Kenneth C. Wright, PhD. 2002. Development of a Large Animal Model for Lung Tumors. *J Vasc Interv Radiol*; 13:923–928

Khosravi S.P, Del Castillo R.A, De Portugal A.J. 2004. Neoplasias de origen desconocido. Vol. 21, N.º 10, pp. 501-506,

Kuang-Wen Liao, Zei-Yi Lin, Hai-Nie Pao, Sook-Yee Kam, Fun-In Wang, Rea-Min Chu. 2003. Identification of canine transmissible venereal tumor cells using in situ polymerase chain reaction and the stable sequence of the long interspersed nuclear element. *J Vet Diagn Invest* 15:399–406.

Martínez, M. Ballut, J. Cardona, C. 2002. Tumor venéreo transmisible (TVT) de localización extragenital. *MVZ-Córdoba*; 7:(1), 168-170.

Maxine, M.B. 1991. Manual de patología clínica veterinaria. Editorial Limusa

Medrano, M.L, Arahú A.U, Fabela B.V, Guzmán J. E, Ilescas F. S, Díaz G. A, Gutiérrez C.A, Fajardo M.R. 2007. Tumor venéreo transmisible intranasal. XVI Congreso Nacional de Patología Veterinaria, Mazatlán Sinaloa.

Mello Martins, M.I, de Souza, Ferreira, F, Gobello, C. 2005. Canine transmissible venereal tumor: Etiology, pathology, diagnosis and treatment. *Recent Advances in Small Animal Reproduction*. Retrieved on 2006-05-25.

MS Park, Y Kim, MS Kang, SYOh, DY Cho, NS Shin, y DY Kim. 2006. Disseminated transmissible venereal tumor in a dog. *J Vet Diagn Invest*; 18(1): 130–133.

Ortega, P. Acevedo, A. Sauri, A. Bolio, G. Gutiérrez, B. 2003. Prevalencia de Tumor venéreo transmisible en perros callejeros de la ciudad de Mérida Yucatán, México. *Rev Biomed*; 14:83-87.

Peters, G. 1990. Oncogenes at Viral Integration Sites. *Vol. 1, 503-510*

Radi, Z.A. 2005. Vulvar lipoleiomyoma in a dog. *J Vet Diagn Invest* 17:89–90

Ramírez, R.R., García J.A, García H. J, Nevárez, A.M y Rodríguez L.E. 2007. tumor venéreo transmisible con metástasis a un hemangioma esplénico en una perra. XVI Congreso Nacional de Patología Veterinaria, Mazatlán Sinaloa.

Rangel, R.I. Toma de muestras cito-histopatológicas. Curso de oncología en pequeñas especies, facultad de estudios superiores Cuautitlán, UNAM

Ripa, M.I. 2006. DATA VET. Fort Dogde. Edit. Inter-médica

Rogers, K.S., Walker, M.A y Dillon H.B. 1998. Transmissible venereal tumor: a retrospective study of 29 cases. Journal of the American Animal Hospital Association, Vol 34, Issue 6, 463-470

Runnells, R.A., W.S. Monlux, y A.W. Monlux. 1982. Principios de patología veterinaria. CIA. Editorial Continental.

Sousa, J., Saito, V, Nardi, A.B, Rodaski, S, Guérios, S.D, y Bacila, M. 2000. Características e incidencia do tumor venéreo transmissível (TVT) em cães e eficiência da quimioterapia e outros tratamentos. Archives of veterinary science v.5, p.41-48.

Taci Cangul. 2001. Improved [cla/secegrin/microscopia/apunte_col.htm](http://www.criba.edu.ar/cribabb/servicios)

Trigo, T.F.J. 1998. Patología Sistémica Veterinaria. McGraw-Hill Interamericana, tercera edición

Yáñez, M.J, Sorrivas, L.V. Microscopia electronica. <http://www.criba.edu.ar/cribabb/servicios>

Yang TJ. 1998. Immunobiology of a spontaneously regressive tumor, the canine transmissible venereal sarcoma. Anticancer Res; 8:93–95.

Yang TJ. 1987. Regression of canine transmissible venereal sarcoma. J Am Vet Med Assoc ; 191:6.

<http://www.biologia.edu.ar/microscopia/meb.htm#glosario>. Microscopía electrónica: Barrido y Transmisión

<http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/celular/microelectrans.htm>. Microscopía electrónica de transmisión, classification, diagnosis and prognosis of canine round cell tumours. *Veterinary Sciences Tomorrow - Issue 4 - December 20*