

El tumor venéreo transmisible dentro de la clasificación de neoplasias en caninos.

Transmissible Venereal Tumor Within the Neoplasm Classification in Canines.

Beatriz Patiño-Quiroz^{1*}, MSc; Nicolás Baldrich-Romero¹, MSc; Cindy Fuentes-Villamil², MVZ; Alba Espinosa-Nuñez¹ MSc.

*Correspondencia: b.patino@udla.edu.co

¹Docentes Universidad de la amazonia, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Grupo de Investigación en Fauna Silvestre, Centro de Investigaciones de la Biodiversidad Andino-amazónica (INBIANAM) Florencia, Caquetá.

²Médica veterinaria zootecnista, Grupo de Investigación Fauna Silvestre, Centro de Investigaciones de la Biodiversidad Andino-amazónica (INBIANAM) Florencia, Caquetá.

Calle 17 Diagonal 17 con Carrera 3F, Barrio el porvenir. Florencia, Caquetá, Colombia

RESUMEN.

En la oncología veterinaria, la clasificación de las neoplasias ha sido modificada constantemente de acuerdo con los avances de la ciencia y a la aparición de nuevos tipos de tumores; sin embargo, el Tumor venéreo transmisible canino no es adaptable de una única manera a estos modelos de clasificación debido a sus características biológicas únicas y a que constantemente se hacen investigaciones para determinar su histogénesis. En este trabajo se hace una revisión literaria sobre las clasificaciones de las neoplasias en general y se da una aproximación de la clasificación neoplásica del TVT.

Palabras clave: Clasificación, linfosarcoma, neoplasma, perro (Fuentes: *Mesh, CAB*).

ABSTRACT.

In veterinary oncology, the classification of neoplasms has been constantly modified in accordance with advances in science and the appearance of new types of tumors; however, canine transmissible venereal tumor is not uniquely adaptable to these classification models because of its unique biological characteristics and because research is constantly being done to determine its histogenesis. In this work, a literary review is made on the classifications of neoplasms in general and an approximation of the neoplastic classification of TVT is given.

Key words: Classification, dog, lymphosarcoma, neoplasm.

INTRODUCCIÓN.

El concepto de neoplasia ha tenido diferentes definiciones que en conjunto se pueden complementar y en definitiva se ha resumido como el crecimiento de forma anormal de un conjunto de células (tejido) que presentan una proliferación rápida, descontrolada, autónoma e irreversible; la masa resultante de este crecimiento se llama neoplasma, algunos autores hacen énfasis en que son consecuencia de una alteración en la secuencia genómica(1)(2)(3) que continua su desarrollo una vez retirado el estímulo desencadenante, a diferencia de la hipertrofia y la hiperplasia, en las que ocurren un aumento del tamaño y de la cantidad de células respectivamente como respuesta o adaptación a una serie de estímulos externos persistentes, pero retornan a sus estados normales una vez la noxa es eliminada(4).

Se desconocen las cifras exactas de prevalencia de neoplasias en caninos, algunas estimaciones establecen que el 2,2% de la población canina cada año, siendo el lipoma, mastocitoma y linfoma no Hodgkin los más diagnosticados por citología; y mastocitoma, sarcoma de tejidos blandos y melanoma por técnicas histopatológicas en la raza Golden Retriever en Alemania(5). Estudios en América Latina estudios han demostrado que las neoplasias benignas más comunes son fibroma, mixoma y lipoma; y entre las malignas el fibrosarcoma, mixosarcoma y el condrosarcoma son las de mayor prevalencia en especial en animales mayores de 5 años(6). Pero en general se establece que las principales neoplasias son las de localización cutánea, que alcanzan en algunas regiones 2/3 del total de diagnóstico de neoplasias en caninos, las de glándula mamaria, hasta el 30% de los reportes(7).

En países tropicales y subtropicales, el Tumor Venéreo Transmisible (TVT) es la patología de localización genital de mayor presentación en consultas(8) y reportada en al menos 90 países, presentando de 6 a 30 casos por cada 100.000 perros(9). Estudios realizados en Colombia muestran que la prevalencia es de aproximadamente 7.05% por año, en la región Andina se presenta el 75.9% de todos los casos(10). En el departamento de Boyacá se estima una prevalencia de 2,7% y en la Clínica de la Universidad de los Llanos el 8,6% de los casos de neoplasias corresponden a TVT(11).

Esta patología ha sido objeto de diversos estudios y en muchos todavía se discute su etiología y clasificación como neoplasia. El presente artículo tiene como objetivo describir a manera de revisión literaria la ubicación del TVT dentro de la clasificación de las neoplasias en caninos.

Clasificación de las neoplasias

A través de los años, para la clasificación de las neoplasias, se han implementado diferentes criterios que analizan su origen, estructura y ubicación de las lesiones; sin embargo; en ciertas ocasiones, en animales es difícil establecer con claridad estos criterios en conjunto; por esta razón, la clasificación histológica de los tejidos neoplásicos fue evaluada y terminó siendo considerada como la más adecuada en la práctica ante la ausencia de tecnología de análisis genómico en regiones apartadas(8). La Organización Mundial de la Salud (OMS), entre los años 1974 y 1976, publicó inicialmente un modelo de clasificación internacional de enfermedades oncológicas (ICD-O, por sus siglas en inglés) dentro de la clasificación internacional de enfermedades (ICD) con el fin de que se pudieran categorizar en 21 grupos de sistemas de acuerdo con el sitio anatómico

primario (topografía) o las características celulares (morfología-histología, comportamiento y grado)(12).

Por el mismo principio de la alteración en la secuencia genética planteado anteriormente se debe entender que como organismos con vínculos taxonómicos entre especies, en mayor o menor grado, los fundamentos clínicos patológicos de las neoplasias son similares entre mamífero(13). Sin embargo, la evolución tanto de las especies como en el conocimiento de nuevos tumores adaptados a características particulares de ciertos grupos taxonómicos, especies e incluso individuos particulares, ha requerido que esta clasificación sea reajustada con el fin de facilitar el registro y seguimiento de estas patologías(14).

En particular para relacionar de manera integral el comportamiento biológico, ubicación anatómica y la nomenclatura de las neoplasias y para ello, se han tenido en cuenta dos estructuras histológicas importantes; estas son: el parénquima, que está formado por células neoplásicas, y el estroma que se encuentra formado por vasos sanguíneos y tejido conjuntivo que proviene del huésped, quien proporciona la irrigación y el mantenimiento de las células del parénquima(15).

A partir del origen epitelial o mesenquimal de las células del parénquima se da a la neoplasia una nomenclatura por medio de la denominación de un sufijo tanto para la neoplasia benigna y como para la maligna respectivamente, siendo que el sufijo “oma” unido a la histogénesis del tejido en cuestión denomina neoplasias benignas; mientras que en neoplasias malignas, según su tejido de origen, el sufijo “sarcoma” define la ubicación de la lesión en el mesénquima de los órganos; y “carcinoma” en epitelios, con algunas variaciones como “adenocarcinoma” cuando son epitelios glandulares logrando describir su origen, ubicación y comportamiento clínico(16).

Clasificación clínica/biológica

Neoplasias benignas

Algunos autores difieren en que las neoplasias benignas suelen ser parecidas a la hiperplasia, ya que en ambos procesos se da la proliferación de células del tejido de origen bien diferenciadas de fácil identificación; la capacidad de ocluir el tejido adyacente es fundamental para la caracterización de cada uno de ellos; sin embargo, el crecimiento de tipo expansivo, encapsulado, con poca o ninguna capacidad de hacer metástasis o recidiva definen la patogenia de esta neoplasia, a nivel histológico se presentan bien diferenciadas y son estructuralmente similares a sus precursoras(17).

Neoplasias malignas

Este tipo de neoplasias al igual que las benignas inician con una célula que presenta algún tipo de alteración en su estructura genética e inicia una replicación descontrolada, sin embargo el rápido crecimiento es invasivo afectando células aledañas por lo que no suele estar encapsulado, la metástasis es frecuente y si los procedimientos correctivos no son exigentes y continuos los eventos de reaparición son seguros; la indiferenciación celular puede variar, pero su agresividad es alta(18). Son causantes de altas tasas de mortalidad y morbilidad en caninos(19) (Tabla 1.).

Tabla 1. Características citológicas y estructurales de las neoplasias.

	BENIGNO	MALIGNO
Estructura	Típica. Semejante a las células del tejido de procedencia	Atípica. Escasa semejanza con las células originarias.
Tamaño	Igual a la célula de origen	Anisocitosis
Diferenciación	Bien diferenciados	Diferente grado de anaplasia
Crecimiento	Lento/expansivo	Rápido/infiltrativo, se observa pleomorfismo
Metástasis	Ausentes	Presentes, heterotopia
Capsula	Si	No
Forma	Redondeada	Irregular
Vascularización	Escasa	Irregular
Necrosis	Rara	Común
Ulceración	Rara	Común
Relación núcleo/citoplasma	Normal	Aumentada
Núcleo	Normal, cromatina condensada, ausencia de nucléolos	Anisocariosis, o pueden observarse células multinucleadas, nucléolos múltiples
Citoplasma	Como célula de origen	Basófilo, vacuolización citoplasmática
Mitosis	Raras /típicas	Frecuentes /atípicas
Ultraestructura	Semejante al tejido de origen	Pobreza de orgánulos. Inclusiones, simplificación de la membrana
Invasión	Rara	Frecuente
Efectos clínicos	Locales	Generales
Síndromes paraneoplásicos	Raros	Comunes
Conducta clínica	Rara vez fatal	Invariablemente fatal si no se trata

Briones SF, Escarate CP 2002 (20)

Las diferencias citológicas y estructurales entre las neoplasias benignas y malignas se muestran en la Tabla 1.

Clasificación según el sistema TNM

El sistema TNM, es un método que se usa para clasificar los tumores de acuerdo con su extensión, la afectación a linfonódulos y la presencia de metástasis. Este sistema fue propuesto por Union Internationale Contre le Cáncer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y se usa comúnmente para evaluar tumores sólidos primarios, en perros y gatos distintos del linfoma, en evaluaciones previas y posteriores al tratamiento(21); se fundamenta en la evaluación del tamaño del tumor primario (T), evaluación de los linfonódulos regionales y presencia de metástasis(22).

En el año 1980, la OMS publicó la primera adaptación del sistema TNM para las neoplasias de animales domésticos, con el fin de agrupar las neoplasias y el cáncer en estadios que permitieran evaluar la extensión y afectación en cada una de las 11

clasificaciones anatómicas de los tejidos circundantes(23). 40 años después, todavía es referencia para el estudio y descripción de neoplasias en las escuelas veterinarias(24). Sin embargo, se han realizado adaptaciones al paso de la evolución de las ciencias médicas que estudian estas patologías en las que se establece un modelo estándar para todos los tipos de tejidos y de neoplasias(25)(26). (Tabla 2.)

Tabla 2. Sistema TNM.

T	Descripción del tumor primario
Tis	Carcinoma preinvasivo (<i>in situ</i>)
T1	Tumor de 2cm máximo de diámetro, superficial
T2	Tumor de 2-5cm máximo de diámetro, o con mínima invasión respecto a su tamaño
T3	Tumor > 5cm o con invasión subcutánea respectivo a su tamaño
T4	Invasión de fascia, musculo, cartílago o hueso
T* Se puede subclasificar en: a = con b= sin compromiso óseo	
N	Linfonodulos regionales
N0	Linfonodulos regionales no palpables
N1	Linfonodulos ipsilaterales móviles N1a, Linfonodulos no considerados con crecimiento N1b Linfonodulos considerados con crecimiento
N2	Linfonodulos contralaterales o bilaterales movibles N2a Linfonodulos no considerados con crecimiento N2b Linfonodulos considerados con crecimiento
N3	Linfonodulos fijos
M	Metástasis
M0	No evidencia de metástasis
M1	Metástasis distante presente

Villalobos, A. (26)

Tumor venéreo transmisible canino

El tumor venéreo transmisible (TVT) es una neoplasia que se transmite naturalmente entre caninos por implantes alogénicos de células tumorales principalmente en la mucosa genital durante el coito, aunque las células tumorales también pueden implantarse de en otras regiones anatómicas por medio de conductas sociales(9)(20), como el olfateo, lamido, rascado o mordeduras(27).

Se considera como la más antigua de las neoplasias, con más de 500 años de patogenia en la especie canina aunque posiblemente pudo presentarse por primera vez hace 11.000 años(28); sin embargo, Desde el año 1820, esta neoplasia de características únicas, ha sido objeto de diversos estudios, y recibió denominaciones según las apreciaciones de cada investigador detallando su morfología y comportamiento biológico; nombres tales como sarcoma infeccioso, linfosarcoma venéreo, condiloma canino, granuloma venéreo; también se ha conocido como Sarcoma o Tumor de Sticker(8) en referencia al científico alemán Anton Sticker quien en el año 1904 llevo a cabo estudios sobre la naturaleza de los tumores en animales(29).

Origen celular del TVT

El TVT es una neoplasia que ha sido incluida dentro del grupo de los tumores de células redondas(30) como el melanoma, histiocitoma, linfoma y mastocitoma(31); actualmente no se tiene claridad sobre el origen histológico, pero se definen morfologías de tipo linfocitario, plasmocitario y mixtas para definir su estructura(32) y su consecuente agresividad(33), algunas teorías establecían un origen viral para el TVT, pero después de la invención del microscopio electrónico fueron desechadas al no encontrar estructuras virales en las células(27) (34).

Estudios realizados con técnicas de inmunohistoquímica han tratado de determinar el inmunofenotipo del TVT, usando diferentes marcadores de anticuerpos específicos, demostraron que es positivo para vimentina, lisozima y alfa-1-tripsina, sugiriendo que es de origen mesenquimatosos e histiocítico(35), sin embargo, otros estudios rechazan la teoría de la estirpe histiocítica, debido a que resultó negativo para queratina, proteína S100, Ig λ , IgG, IgM y antígeno CD3 y para glicoproteínas estructuras típicas de este tipo de células(36).

En la actualidad, la histogénesis del TVT sigue siendo objeto de estudio, pero en general se ha clasificado como una neoplasia histiocítica de células redondas(37).

Clasificación del Tumor venéreo transmisible según el sistema TNM

A partir de la clasificación de los tumores de los animales domésticos según el sistema TNM propuesto por la OMS, se estableció la adaptación de este sistema para evaluar la etapa a la que puede llegar el TVT según su extensión y tasa de crecimiento (Tabla 3), teniendo en cuenta su localización tanto genital como extragenital(32).

Tabla 3. Sistema TNM para TVT.

Localización genital externa	
T (Tumor primario)	N (Linfonodo inguinal, sacral e iliaco interno)
T0 Ausencia de tumor	N0 linfonodos regionales no palpables
T1 Tumor hasta 3cm	N1 Linfonodo ipsilateral móvil
T2 Tumor hasta 5cm	N2 Linfonodo bilateral móvil
T3 Tumor mayor a 5cm o profundo	N3 Linfonodo fijo
T4 Invasión local	
Cavidad nasal /cavidad oral	
T (Tumor primario)	N (Linfonodo submandibular, cervical anterior y faríngeo)
T0 ausencia de tumor	N0 Linfonodos regionales no palpables
T1 Tumor unilateral, destrucción ósea ausente o mínima	N1 Linfonodo ipsilateral móvil
	N1a sin crecimiento
	N1b con crecimiento
T2 tumor bilateral o destrucción ósea moderada	N2 Linfonodo bilateral móvil
	N2a sin crecimiento
	N2b con crecimiento
T3 invasión local	N3 Linfonodo fijo
Piel	
T (Tumor primario)	N (Linfonodo de acuerdo con la localización)

	N0 linfonodos regionales no palpables
	N1 Linfonodo ipsilateral móvil
T0 ausencia de tumor	N1a sin crecimiento
T2 tumor <2cm, superficial	N1b con crecimiento
T3 Tumor >5cm o invasor subcutáneo	N2 Linfonodo bilateral móvil
T4 Invasión de estructuras profundas (Fascia, hueso, cartílago)	N2a sin crecimiento
	N2b con crecimiento
	N3 Linfonodo fijo
<hr/> Metástasis <hr/>	
M0 ausencia de metástasis	
M1 metástasis en otro órgano	

Do Amaral (2007)(32).

Una clasificación citológica y estadificación clínica de 20 casos de TVT según el sistema TNM para establecer si hay relación entre los criterios de clasificación citológica del tumor y el estadio clínico, teniendo en cuenta la menor sensibilidad al tratamiento convencional del TVT plasmocitoide. El estudio concluyó que en casos donde la estadificación era mayor se relacionaban directamente con el hallazgo de criterios de malignidad en TVT plasmocitoides; por lo tanto, la estadificación de la neoplasia y la información citopatológica se complementan para establecer un diagnóstico, pronóstico y plan terapéutico más preciso(38).

CONCLUSIONES.

Las neoplasias se pueden clasificar en función de su ubicación anatómica, comportamiento biológico, histogénesis, y la extensión a otros tejidos cercanos (sistema TNM); esto permite que el TVT pueda ser clasificado de acuerdo con todas esas formas.

Debido a que el TVT es una neoplasia que tiene la capacidad de desarrollarse en la mucosa genital, oral, conjuntival, así como también en piel y ser capaz de implantarse en otros órganos; puede ubicarse en varios grupos según la clasificación de la OMS (IV, VII, VIII, X, XVI, XIX, XX).

El comportamiento biológico del TVT depende del tipo citológico del mismo, atribuyéndole al tipo plasmocitoide la característica de malignidad, mientras que al linfocitoide la benignidad. Sin embargo, a pesar de que posee la característica de benignidad y malignidad; el TVT no se adhiere a la nomenclatura descrita para las demás neoplasias, ya que su nombre no se modifica con los sufijos establecidos.

Esta misma característica hace que la estadificación del TVT en el sistema TNM sea específica para cada subtipo citomorfológico del tumor; y se encuentra conveniente la modificación expuesta en este documento para la estadificación del TVT, siendo esta una herramienta útil para el profesional.

En esta revisión se expuso la versatilidad que tiene este tumor en cuanto a su histogénesis y comportamiento biológico, lo cual no admite clasificarlo como cualquier otra neoplasia, a esto se le suma que aún falta investigación para establecer criterios que permitan ubicarlo dentro de la clasificación histológica actual para las neoplasias de los animales domésticos.

BIBLIOGRAFIA.

1. Valent P, Bonnet D, De Maria R, Lapidot T, Copland M, Melo J V., et al. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2012 Nov 11;12(11):767–75. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrc3368>
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* [Internet]. 2011 Mar;144(5):646–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867411001279>
3. Frampton D, Schwenzler H, Marino G, Butcher LM, Pollara G, Kriston-Vizi J, et al. Molecular Signatures of Regression of the Canine Transmissible Venereal Tumor. *Cancer Cell* [Internet]. 2018 Apr;33(4):620–633.e6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1535610818300710>
4. Veilleux A, Caron-Jobin M, Noel S, Laberge PY, Tchernof A. Visceral Adipocyte Hypertrophy is Associated With Dyslipidemia Independent of Body Composition and Fat Distribution in Women. *Diabetes* [Internet]. 2011 May 1;60(5):1504–11. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/db10-1039>
5. Boerkamp KM, Teske E, Boon LR, Grinwis GCM, Van den Bossche L, Rutteman GR. Estimated incidence rate and distribution of tumours in 4,653 cases of archival submissions derived from the Dutch golden retriever population. *BMC Vet Res*. 2014;10(1):34. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1746-6148/10/34>
6. E de Vivero L, Chavera C, Perales C, Fernández C. Frecuencia de neoplasias caninas en Lima: estudio retrospectivo en el periodo 1995-2006. *Rev Investig Vet del Perú*. 2013;24(2):182–8. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1609-91172013000200007&script=sci_arttext&tlng=pt
7. González-Chávez MT, González BP, Rodríguez YF, Aurrecochea JCR, Seoane LC, Álvarez MM, et al. Frecuencia de presentación de neoplasias en caninos del municipio San Miguel del Padrón, La Habana, Cuba. *Rev Salud Anim*. 2015;37(1):39. available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-570X2015000100006
8. Chang H. G, Perales C. R, Tabacchi N. L. Frecuencia de Neoplasias en Caninos de 0 a 5 Años Diagnosticadas en el Laboratorio de Histopatología Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (2003-2014). *Rev Investig Vet del Perú* [Internet]. 2017 Dec 19;28(4):1071. Available from: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/veterinaria/article/view/13867>
9. Strakova A, Murchison EP. The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC Vet Res*. 2014;10(1):168. Available from: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-014-0168-9>
10. Ghiis Chang H, Tabacchi L. Frecuencia de Neoplasias en Caninos de 0 a 5 Años Diagnosticadas en el Laboratorio de Histopatología Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (2003-2014). *Rev Investig Vet del Perú*. 2017;28(4):1071–7. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1609-91172017000400034&script=sci_arttext
11. Arcila-Villa A, Dussán-Lubert C, Pedraza-Ordoñez F. Distribution and prevalence of transmissible venereal tumor in the Colombian canine population. *Rev Colomb Ciencias Pecu*. 2018;31(3):180–7. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-06902018000300180&script=sci_abstract&tlng=pt
12. Adeloye D, Harhay MO, Ayepola OO, Dos Santos JP, David RA, Ogunlana OO, et al. Estimate of the incidence of bladder cancer in Africa: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Int J Urol* [Internet]. 2019 Jan;26(1):102–12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/iju.13824>
13. Tansey WP. Mammalian MYC Proteins and Cancer. *New J Sci* [Internet]. 2014;2014:1–27. Available from: <https://www.hindawi.com/archive/2014/757534/>

14. Sobin LH. The international histological classification of tumours. Bull World Health Organ. 1981;59(6):813. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2396133/>
15. Marcos-Gragera R, Vilardell L, Izquierdo Á, Masuet C, Gardella S, Bernado L, et al. Incidencia poblacional de las neoplasias linfoides según el subtipo histológico (Clasificación de la OMS) en Girona, 1994-2001. Med Clin (Barc) [Internet]. 2006 Jan;126(1):5–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775306718085>
16. Joshi SK, Bhadauria RS, Gunjan Jadon DAK, Joshi KS, Nathdwara R. Introduction to Neoplasm: 'Tumor Classification' A Review Article. Int J Adv Res Pharm Bio Sci. 2012;1(3):227–63. Available from: <https://go.gale.com/ps/anonymous?id=GALE%7CA358349995&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=22776222&p=HRCA&sw=w>
17. Labelle AL, Labelle P. Canine ocular neoplasia: a review. Vet Ophthalmol [Internet]. 2013 Jul;16:3–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/vop.12062>
18. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell [Internet]. 2011 Mar;144(5):646–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867411001279>
19. Davis BW, Ostrander EA. Domestic Dogs and Cancer Research: A Breed-Based Genomics Approach. ILAR J [Internet]. 2014 Jan 1;55(1):59–68. Available from: <https://academic.oup.com/ilarjournal/article-lookup/doi/10.1093/ilar/ilu017>
20. Briones F, Escarate P. Neoplasias en pequeños animales. Recuperado en: [http://www.homeovet.cl/Libros/Neoplasias%20en%20Pequenos ...](http://www.homeovet.cl/Libros/Neoplasias%20en%20Pequenos...); 2002.
21. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. Ann Surg Oncol [Internet]. 2010 Jun 24;17(6):1471–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-010-0985-4>
22. Bracho GA, Villalobos. Oncología. Rev del Col Médicos Vet del Estado L. 2011;1(1):5. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/revista/18104/A/2011>
23. Zandvliet M. Canine lymphoma: a review. Vet Q [Internet]. 2016 Apr 2;36(2):76–104. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01652176.2016.1152633>
24. Anadol E, Yar Saglam AS, Gultiken N, Karakas K, Alcigir E, Alkan H, et al. Expression of iNOS, COX-2 and VEGF in canine mammary tumours and non-neoplastic mammary glands: Association with clinicopathological features and tumour grade. Acta Vet Hung [Internet]. 2017 Sep;65(3):382–93. Available from: <https://akjournals.com/view/journals/004/65/3/article-p382.xml>
25. Maia ARS, De Magalhães FF, Vasconcelos RH, Bezerra WGA, Costa PPC. Adenocarcinoma de células hepatoides canino em região perianal-Relato de Caso. Rev Bras Hig e Sanidade Anim RBHSA. 2017;11(4):433–47. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6241360>
26. Villalobos A. Canine and feline geriatric oncology: honoring the human-animal bond. Second. Hoboken, NJ.: John Wiley & Sons; 2017. 495 p.
27. UÇAR M. Transmissible Venereal Tumor: A Review. Kocatepe Vet J [Internet]. 2016 Sep 19;9(3):230–5. Available from: http://kvj.aku.edu.tr/wp-content/uploads/sites/56/2016/11/2016_9_3_Article_13.pdf
28. Murchison EP, Wedge DC, Alexandrov LB, Fu B, Martincorena I, Ning Z, et al. Transmissible Dog Cancer Genome Reveals the Origin and History of an Ancient Cell Lineage. Science (80-) [Internet]. 2014 Jan 24;343(6169):437–40. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.1247167>
29. Sá AC, Moraes SFS, Cruz MFR, Marquez ES, Calderón C. Clinical aspects of transmissible venereal tumor. Sci Electron Arch. 2016;9(3):136–46. Available from:

- <https://sea.ufr.edu.br/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=276&path%5B%5D=pdf>
30. Rezaei M, Azizi S, Shahheidaripour S, Rostami S. Primary oral and nasal transmissible venereal tumor in a mix-breed dog. *Asian Pac J Trop Biomed* [Internet]. 2016 May;6(5):443–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2221169115308947>
 31. dos Santos CR dos S, de Souza Ruschi C, Elias T, Guilherme Durante Cruz CF, Bonamin JGX, Villano L. Metástase visceral de tumor venéreo transmissível em cão. *Veterinária e Zootec.* 2009;16(3):465–70. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Leoni_Bonamin/publication/268241778_METASTASE_VISCERAL_DE_TUMOR_VENEREO_TRANSMISSIVEL_EM_CAO/links/5893113c92851cda256b8acb/METASTASE-VISCERAL-DE-TUMOR-VENEREO-TRANSMISSIVEL-EM-CAO.pdf
 32. Do Amaral AS, Bassani-Silva S, Ferreira I, da Fonseca LS, de Andrade FHE, Gaspar LFJ, et al. Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumor. *Rev Port ciências veterinárias.* 2007;103(8). Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.512.8127&rep=rep1&type=pdf>
 33. Oliveira MN de, Borges OMM, Carneiro R dos S, Torres LM, Dantas AKP, Souza AP de. Clinical aspects of lymphoid, plasmocytoid and mixed Canine Transmissible Venereal Tumor (TVTc). *Ciência Anim.* 2017;27(2):15–7. Available from: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20183134382>
 34. Stockmann D, Ferrari HF, Andrade AL, Lopes RA, Cardoso TC, Luvizotto MCR. Canine transmissible venereal tumors: aspects related to programmed cell death. *Braz J Vet Pathol.* 2011;4(1):67–75. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Heitor_Ferrari/publication/268304421_Canine_Transmissible_Venereal_Tumors_Aspects_Related_to_Programmed_Cell_Death/links/550d9c5c0cf27526109a9450.pdf
 35. Birhan G, Chanie M. A review on canine transmissible venereal tumor: from morphologic to biochemical and molecular diagnosis. *Acad J Anim Dis.* 2015;4(3):185–95. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Mersha_Chanie2/publication/286452881_A_Review_on_Canine_Transmissible_Venereal_Tumor_from_Morphologic_to_Biochemical_and_Molecular_Diagnosis/links/566a914308ae62b05f02b8bf.pdf
 36. Calderon C, Oliveira RR, Marquez ES, Cruz MFR. Aspectos anatomopatológicos do tumor venéreo transmissível canino. *Anatomic pathological aspects of canine transmissible venereal tumor.* *Sci Electron Arch.* 2016;9(4):101–13. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/f834/3fc0e79dedc8bcd682af683172655b0621b0.pdf>
 37. Mascarenhas MB, Peixoto P V, Ramadilha RR, Yamasaki EM, Costa SZR, Driemeier D, et al. Immunohistochemical study of genital and extragenital forms of canine transmissible venereal tumor in Brazil. *Pesqui Veterinária Bras* [Internet]. 2014 Mar;34(3):250–4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2014000300009&lng=en&tlng=en
 38. Flórez LMM, Ordóñez FP, Monteiro S, Brandão CVS, Rocha NS. Cytological and clinical staging of transmissible venereal tumour at the Veterinary Hospital of Botucatu. *Vet y Zootec.* 2013;75–91. Available from: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/140498>