



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**CARACTERIZACIÓN DE UNA POBLACIÓN DE PERROS
DIAGNOSTICADOS CON TUMOR VENÉREO TRANSMISIBLE EN
EL CENTRO DE SALUD VETERINARIA EL ROBLE ENTRE LOS
AÑOS 2011 Y 2016**

Daniela Andrea Sasso Aguirre

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinaria.
Departamento de Ciencias Clínicas.

PROFESOR GUÍA: DR. CRISTIAN GABRIEL TORRES MENDOZA

SANTIAGO, CHILE

2019



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**CARACTERIZACIÓN DE UNA POBLACIÓN DE PERROS
DIAGNOSTICADOS CON TUMOR VENÉREO TRANSMISIBLE EN
EL CENTRO DE SALUD VETERINARIA EL ROBLE ENTRE LOS
AÑOS 2011 Y 2016**

Daniela Andrea Sasso Aguirre

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinaria.
Departamento de Ciencias Clínicas.

CALIFICACIÓN FINAL:

	CALIFICACIÓN	FIRMA
PROFESOR GUÍA: CRISTIAN TORRES MENDOZA
PROFESOR CONSEJERO: FEDERICO CIFUENTES RAMOS
PROFESOR CONSEJERO: JOSÉ IGNACIO ARIAS FERNANDEZ

SANTIAGO, CHILE

2019

" La grandeza de una nación y su progreso moral pueden ser juzgados por la manera en que se trata a sus animales "

Mahatma Gandhi.

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS	8
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFÍA	22

RESUMEN

El Tumor venéreo transmisible canino (TVTC) representa un tumor único al ser transmitido naturalmente, donde las células tumorales mutadas son en sí el agente contagioso que inicia y perpetúa esta enfermedad, afectando a perros que están en estrecho contacto el uno con el otro, o a perros callejeros y vagabundos que tienen actividad sexual sin restricciones. El objetivo del presente estudio fue caracterizar algunas variables epidemiológicas de casos de TVTC diagnosticados en un Centro de Salud Veterinaria (CESAVE) El Roble. El estudio se basó en un análisis retrospectivo, utilizando metodología descriptiva y de regresión logística, durante un período de 6 años (2011-2016), que consistió en la revisión exhaustiva de casos de pacientes diagnosticados con TVTC. La mayor cantidad fueron pacientes adultos, entre 1 y 7 años (69,35%), machos (53,23%), mestizos (88,71%) y de más de 15 kilos (59,68%). En cuanto a los datos de tenencia por parte del tutor, predominaron los pacientes reproductivamente enteros (72,58%) y callejeros (54,84%). La localización anatómica más frecuente fue la genital (80,65%). Se determinaron factores que modifican el riesgo de positividad a TVTC, asociados al nivel de restricción o supervisión por parte del tutor, siendo los pacientes que salen a la calle sin supervisión o viven en la calle los que exhiben un alto riesgo de desarrollar TVTC (OR 15,077). Neoplasias de localización genital tienen un riesgo mayor de corresponder a TVTC que aquellos tumores con localización extragenital. La transmisión del TVTC entre perros puede limitarse por la reducción del número de ejemplares que circulan libremente, así como educando a los tutores en materia de tenencia responsable.

Palabras clave: perro, tumor venéreo transmisible, perros callejeros, tenencia responsable de mascotas, cáncer transmisible.

ABSTRACT

The Canine Transmissible Venereal Tumor (CTVT) represents a unique tumor since it is transmitted naturally, where the mutated tumor cells are themselves the contagious agent that initiates and perpetuates this disease, affecting dogs that are in close contact with each other or stray and dogs that have sexual activity without restrictions. The aim of the present study was to determine some epidemiological features of the CTVT diagnosed in the El Roble Veterinary Health Center (CESAVE). This study was based on a retrospective analysis, through descriptive methodology and logistic regression, over a period of 6 years (2011-2016), which consisted in the exhaustive review of cases of patients diagnosed with CTVT. The largest number were adult patients, between the ages of 1 and 7 years (69,35%), males (53,23%), mixed breeds (88,71%) and more than 15 kilograms (59,68%). Regarding data of tenancy by the owner, non-sterilized patients predominated (72,58%) and stray dogs (54,84%). The most frequent anatomic location was the genitalia (80,65%). We determined factors that modify the risk of positivity to CTVT, mainly associated with the level of restriction or supervision by the tutor, being the patients who go out without supervision or live in the street those who have a significantly higher risk of positivity to CTVT (OR 15,077). Patients with neoplasia in genital locations have a higher risk of positivity to CTVT than those with extragenital localization. The transmission of CTVT among dogs can be limited by reducing the number of dogs that circulate freely, as well as educating owners in matters of responsible tenancy.

Keywords: dog, transmissible venereal tumor, stray dogs, responsible pet ownership, transmissible cancer.

INTRODUCCIÓN

El tumor venéreo transmisible canino (TVTC), conocido originalmente como sarcoma de Sticker, es una neoplasia maligna de células redondas de origen histiocítico (macrofágico) (Marchal *et al.*, 1997; Vásquez-Mota *et al.*, 2008; Varughese *et al.*, 2012), que afecta a perros domésticos (*Canis lupus familiaris*), y potencialmente a otros caninos silvestres como el lobo gris (*Canis lupus*) y el coyote (*Canis latrans*) (Foster, 2007; Ostrander *et al.*, 2016). El primer informe conocido en la literatura científica fue publicado en Londres, Inglaterra en 1810 descrito como "un estado ulceroso, acompañado de una excrecencia fungosa" que surge en "órganos comprometidos en la generación" (Blaine, 1810). Luego, en 1876 el Dr. Mstislav Novinsky, trasplantó exitosamente un tumor desde un perro a otro, frotando un trozo tumoral extirpado sobre la mucosa genital de otro perro susceptible, documentando por primera vez su fenotipo transmisible (Novinsky, 1876). Esto fue posteriormente confirmado por los estudios de trasplante realizados por Anton Sticker (Sticker, 1906). Adicionalmente, otros estudios experimentales indican que las células tumorales vivas son los verdaderos agentes infecciosos (Karlson y Mann, 1952; Kudo *et al.*, 1974). Diversos investigadores han buscado entender el origen y la evolución de esta enfermedad (Rebbeck *et al.*, 2009) y estudios actuales sugieren que el TVTC se originó de una misma célula clonal de lobos hace aproximadamente 65.000 años y que este tumor es genéticamente distinto de su hospedero (Bautista-Gómez *et al.*, 2011; Murchison *et al.*, 2014). El cariotipo del TVTC incluye de 57 a 59 cromosomas, con 16 o 17 reorganizados como metacéntricos, en lugar de los 76 cromosomas acrocéntricos más los cromosomas sexuales submetacéntricos X e Y, encontrados en perros sanos (*Canis lupus familiaris*) (Vermooten, 1987; Breen, 2008).

El TVTC se transmite principalmente mediante un contacto físico estrecho, a través de la exfoliación y trasplante de células neoplásicas intactas en las mucosa genital, nasal u oral o en la piel, principalmente a través del coito y por comportamientos sociales, tales como olfatear y lamer las zonas anatómicas afectadas (Gurel *et al.*, 2002; Marcos *et al.*, 2006). El TVTC puede afectar a ambos sexos sin importar la raza ni la edad del perro (Das y Das, 2000).

Actualmente, la enfermedad tiene una distribución mundial y su prevalencia se ha documentado en los cinco continentes (Das y Das, 2000; Purohit, 2009). Es endémica en más

de 90 países y ha sido considerada como una de las neoplasias más prevalentes en el mundo (Das y Das, 2000; Purohit, 2009; Strakova y Murchison, 2014). Además, esta enfermedad se presenta principalmente en perros sexualmente activos y de deambular libre (Eze *et al.*, 2007).

Se estima que el TVTC está presente en al menos 13 países de América del Sur y Central, así como en al menos 11 países de África y 8 países de Asia. En los Estados Unidos y Australia, se reporta que el TVTC es endémico solo en comunidades indígenas remotas. La comparación de los informes actuales e históricos de TVTC indican que su prevalencia ha disminuido en el norte de Europa, posiblemente debido a cambios en las leyes de control de perros durante los siglos XIX y XX (Strakova y Murchison, 2014).

El TVTC afecta principalmente a los genitales externos (prepuccio, pene, vagina y vulva) (Rogers *et al.*, 1998; Mukaratirwa y Gruys, 2003; Eze *et al.*, 2007). De forma menos común, el tumor también puede ser transmitido a la cavidad nasal u oral, recto, piel y conjuntiva, debido a la conducta de olfateo y lamido que exhiben los perros (Albanese *et al.*, 2002; Amaral *et al.*, 2007). Ocasionalmente, otros sitios anatómicos afectados incluyen, tonsilas, globo ocular, hígado, bazo, riñones, pulmones y músculo esquelético (Rogers *et al.*, 1998; Park *et al.*, 2006). Las metástasis son infrecuentes, sin embargo, estas pueden aparecer en nódulos linfáticos regionales y rara vez en vísceras (Goldschmidt y Hendrick, 2002). Con respecto al sexo del individuo afectado, se ha descrito que en machos el tumor se encuentra generalmente ubicado en la parte caudal del glande del pene y ocasionalmente en el prepuccio. En la hembra en tanto, la neoplasia se suele encontrar en la parte posterior de la vagina, y usualmente en su unión con el vestíbulo (Das y Das, 2000; Eze *et al.*, 2007). Las lesiones iniciales son superficiales, de color rosado a rojo, observándose nódulos de 1 a 3 milímetros de diámetro. Posteriormente, estos múltiples nódulos se fusionan formando masas rojas, hemorrágicas, friables y con forma de coliflor, que atraen la atención de los tutores. Los tumores sangran fácilmente y al volverse más grandes, normalmente se ulceran y se contaminan con bacterias (Hoque, 2002).

El diagnóstico del TVTC está comúnmente basado en el historial ambiental del paciente, sumado a los hallazgos clínicos y citológicos. No obstante, el examen histopatológico es considerado como el método de diagnóstico más confiable. (Das y Das, 2000; Purohit, 2009;

Birhan y Chanie, 2015). Histológicamente, los TVTC se componen de un tejido homogéneo conformado por una masa compacta de células de origen histiocítico, cuyos bordes no pueden diferenciarse fácilmente. El examen citológico revela la presencia de células típicas redondeadas a ligeramente poliédricas, caracterizadas por presentar un citoplasma delgado, vacuolado y bastante basofílico, y un núcleo hipercromático redondo con un nucleolo y un número moderado de figuras mitóticas, siendo la relación núcleo-citoplasma usualmente alta (Mello Martins *et al.*, 2005). Adicionalmente, es posible observar con frecuencia una infiltración de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos (Tinucci-Costa, 1999).

En relación con los tratamientos, se han utilizado múltiples terapias para enfrentar el TVTC incluyendo la cirugía excisional, radioterapia, quimioterapia o una combinación de las anteriores (Das y Das, 2000; Ganguly *et al.*, 2013). En los últimos años, el tratamiento quirúrgico mediante la cirugía excisional, la cual implica la remoción total del tejido afectado, ha demostrado una baja tasa de eficiencia, lo que se traduce en una alta tasa de recidiva. Gran parte de las reapariciones se producen debido al trasplante de células tumorales por la incisión durante la intervención quirúrgica convencional (Dass y Sahay, 1989; Ganguly *et al.*, 2013). El TVTC ha demostrado ser muy sensible a la radiación, sin embargo, la radioterapia requiere de personal capacitado, equipo especializado, altos costos y, además, la necesidad de inmovilizar previamente al paciente mediante el uso de drogas anestésicas (Rogers *et al.*, 1998). La quimioterapia por su parte ofrece los resultados más eficaces; se ha utilizado una serie de agentes quimioterapéuticos contra TVTC, tales como la ciclofosfamida, metotrexato, vinblastina, doxorubicina y vincristina, siendo esta última el agente capaz de inducir la remisión completa en aproximadamente el 90% de los casos (Das y Das, 2000; Murchison, 2009; Ganguly *et al.*, 2013). Además, esta monoquimioterapia con vincristina, administrada semanalmente por 4 a 6 semanas, o hasta la remisión clínica completa, se considera eficaz y menos tóxica en comparación a los otros agentes quimioterapéuticos (Sousa *et al.*, 2000; Nak *et al.*, 2005). Los casos resistentes se pueden tratar con doxorubicina (Lorimier y Fan, 2007).

Los estudios epidemiológicos son una valiosa herramienta que permiten analizar el comportamiento de una determinada enfermedad, definir factores de riesgo asociados a ella, y establecer criterios fundamentales para el pronóstico de la enfermedad, y de este modo

poder determinar estrategias de intervención adecuadas para prevenir la presentación de una enfermedad. Por lo anterior, el presente estudio tuvo como objetivo determinar el comportamiento epidemiológico de los TVTC, considerando variables epidemiológicas propias del paciente, datos de la tenencia por parte del tutor y aspectos relacionados con la enfermedad, además de identificar posibles factores de riesgos asociados a la presentación de esta enfermedad en pacientes diagnosticados en un Centro de Salud Veterinaria de la región Metropolitana de Santiago.

MATERIAL Y MÉTODOS

La población base de este estudio retrospectivo fueron pacientes caninos con neoplasias malignas con localizaciones anatómicas similares a los casos de TVT, durante el período comprendido entre enero del 2011 y diciembre del 2016, atendidos en el Centro de Salud Veterinaria “El Roble”, dependiente de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile, ubicado en la comuna de La Pintana, Región Metropolitana de Santiago. Se llevó a cabo un estudio caso-control, donde se compararon datos de pacientes con TVT (casos) versus pacientes con otras neoplasias malignas (controles).

La unidad de análisis fueron los registros clínicos (fichas clínicas en formato papel) de perros que fueron diagnosticados con TVT mediante examen citológico, histopatológico y/o diagnosticados clínicamente por presentar signología concordante con esta enfermedad (descarga sanguinolenta y/o lesiones clínico-patológicas clásicas), utilizando el método de tratamiento-diagnóstico. Dicho tratamiento-diagnóstico consistió en la administración por vía endovenosa (principalmente vía vena cefálica) de sulfato de vincristina a dosis de 0,5-0,7 mg/m² cada siete días, cuatro a seis veces, hasta observar una remisión completa de las lesiones.

En la recolección de datos se consideraron las siguientes variables: i) datos del paciente (edad, sexo, raza y peso); ii) datos de tenencia por parte del tutor (estado reproductivo, nivel de restricción o supervisión y tiempo transcurrido desde el inicio de la signología hasta el diagnóstico médico veterinario); iii) aspectos de la enfermedad (localización, alta médica y estación del año que se iniciaron los signos), categorizando cada uno de ellos según lo descrito en la Tabla 1.

Tabla 1. Variables epidemiológicas asociadas al paciente, tipo de tenencia y aspectos de la enfermedad, en pacientes diagnosticados con TVT y otras neoplasias malignas.

VARIABLES	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN
Datos del paciente		
Edad	Cachorro/ Adulto/ Senil	Cachorro: hasta 12 meses de vida. Adulto: mayor a 12 meses y menores a 96 meses (ocho años). Senil o adulto mayor: mayor a 96 meses de edad (ocho años) (Debraekeleer et al., 2000).
Sexo	Hembra/ Macho	
Raza	Pura/ Mestiza	
Peso	Kg	Determinado por la medición en una balanza.
Datos de la tenencia		
Estado reproductivo	Entero/ Gonadectomizado	Entero: pacientes con sus gónadas intactas. Gonadectomizado: paciente con sus gónadas extirpadas quirúrgicamente.
Nivel de restricción	Supervisado/ Callejero/ De comunidad/ Vagabundo	Determinado por los antecedentes aportados por el tutor. Perro restringido o supervisado: totalmente dependiente, totalmente restringido (no sale a la calle o sale con algún método de sujeción). Perro callejero: totalmente dependiente, semi-restringido (sale a la calle sin supervisión). Perro del vecindario o de comunidad: semi-dependiente; semi-restringido o sin restricción (vive en la calle). Perro vagabundo: independiente, sin restricción, aunque puede necesitar de los desperdicios humanos para su sustento, nadie es responsable de él (vive en la calle) (WHO-WSPA, 1990).
Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico	Días	Determinado por la historia clínica aportada por el tutor. Tiempo desde el inicio de la signología hasta la atención y diagnóstico médico veterinario.
Datos de la enfermedad		
Localización del tumor	Genital/ Oral/ Nasal / Ocular/ Cutáneo/ Nódulos linfáticos	Determinado por la zona donde fueron encontradas las lesiones tumorales.
Alta médica	Presente/ Ausente	Determinado según si el paciente fue dado de alta o no.
Estación del año	Verano/ Otoño/ Invierno/ Primavera	Determinada por la fecha que se inició la signología clínica según la historia clínica entregada por el tutor.

Análisis de datos

Con la información obtenida a partir de las fichas clínicas, se generó una base de datos en una planilla Excel® (Microsoft Office 2019 para Windows 10). Para su análisis se utilizó estadística de tipo descriptiva, obteniéndose frecuencias absolutas y relativas de cada variable a analizar. Los resultados se presentan en tablas en base a frecuencias y porcentajes.

Se realizó también un análisis de un modelo de regresión logística, dada la naturaleza de la información recolectada, ya que la variable respuesta (positividad a TVTC) es de características dicotómicas, vale decir, Y (variable respuesta) puede tener sólo dos valores ($Y = 0$ o $Y = 1$), representando la ausencia (0) o la presencia (1) del caso estudiado (Dohoo *et al.*, 2010). El objetivo del análisis de regresión es identificar posibles factores de riesgo para la positividad de TVTC, donde la medida de asociación que se utilizó es la razón de probabilidades (del inglés “*odds ratio*”) (Kleinbaum y Klein, 2010; Hosmer *et al.*, 2013).

Para estimar los coeficientes, estos modelos se ajustaron utilizando el método de máxima verosimilitud (del inglés “*maximum likelihood*”) (Mehta y Patel, 1995; Dohoo *et al.*, 2010; Hosmer *et al.*, 2013). Se realizó un análisis univariado para seleccionar las variables a ser incluidas en el modelo final. Se seleccionaron las variables con un valor de $p < 0,25$ para ser incluidas en el modelo de regresión logística multivariable, donde la variable respuesta fue la presencia/ausencia de TVTC. El modelo final seleccionado fue el con el menor registro en la prueba de relación de verosimilitud (LRT) (del inglés “*Likelihood Ratio Test*”) (Kleinbaum y Klein, 2010), usando un procedimiento de eliminación regresiva paso a paso (del inglés “*stepwise backward elimination*”) removiendo las variables cuyos coeficientes no fueron significativos ($p > 0,05$). Cuando se eliminaron las variables no significativas se produjo un cambio $\geq 20\%$ en los coeficientes de regresión de las variables significativas, por lo tanto, se decidió conservarlas en el modelo para ajustar los factores de confusión (Dohoo *et al.*, 2010). La bondad de ajuste se evaluó mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow (Hosmer *et al.*, 1997).

Todos los análisis fueron realizados utilizando el programa estadístico R 2.15.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>), permitiendo la identificación y cuantificación de aquellas variables que sean factores que modifiquen el riesgo de presentación del TVTC.

RESULTADOS

Durante el período estudiado en esta memoria, se registró un total de 876 pacientes caninos con motivo de consulta oncológica, de los cuales 210 pacientes (24%) calificaron para el presente estudio por presentar neoplasias malignas con localizaciones semejantes a las descritas en el TVTC (genital, oral, nasal, ocular, cutánea y/o nódulos linfáticos). Un total de 62 casos (29,5%) correspondieron a TVTC y 148 casos (70,5%) a otras neoplasias, generándose una relación de 1:2,4 (casos TVTC: control).

Caracterización de pacientes caninos diagnosticados con tumor venéreo transmisible:

Del total de animales registrados, 62 pacientes fueron diagnosticados con TVTC; 32 casos (51,6%) utilizando el método de tratamiento-diagnóstico, 21 casos (33,9%) mediante examen citológico, 5 casos (8%) a través de examen histopatológico, y 4 casos (6,5%) con examen citológico e histopatológico.

Distribución de casos de TVTC según parámetros propios del paciente:

En relación con la edad, se determinó que el rango etario que presentó más casos de TVT fueron los perros adultos (43 casos; 69,35%), y en una menor frecuencia fueron los perros seniles (9 casos; 14,52%) en contraste con la población control donde el mayor rango etario afectado fueron los pacientes seniles (105 casos; 70,95%). Con respecto al sexo, el TVTC se presentó levemente más en machos (33 casos; 53,23%), al igual que en la población control con 82 casos (55,41%). Del total de casos diagnosticados con TVT, la mayoría de los pacientes eran de raza mestiza con 55 casos (88,71%), en comparación con la población control donde se registró una distribución prácticamente igual entre pacientes de raza pura y mestizos (75; 50,68% de raza pura). En relación con el peso corporal, la mayoría de los pacientes con TVT estaba en la categoría >15 kilos (37 casos; 59,68%), al igual que la población control (92; 62,16%). Ninguna de estas variables propias del paciente se asoció con la presentación del TVTC (Tabla 2), al realizar el análisis de regresión univariado.

Tabla 2. Análisis univariado de la distribución de pacientes diagnosticados con TVTC (n=62) y población control (n=148), según variables del paciente, expresado en frecuencia absoluta (n) y relativa (%).

Datos del paciente	TVTC n (%)	Control n (%)	p
Edad			
No detallado	10 (16,13)	0	
Cachorro	0	0	
Adulto	43 (69,35)	43 (29,05)	0,989
Senil	9 (14,52)	105 (70,95)	0,987
Sexo			
Hembra	29 (46,77)	66 (44,59)	
Macho	33 (53,23)	82 (55,41)	0,734
Raza			
No detallado	3 (4,84)	0	
Pura	4 (6,45)	75 (50,68)	0,982
Mestiza	55 (88,71)	73 (49,32)	0,985
Peso			
1-15 kg.	25 (40,32)	56 (37,16)	
>15 kg.	37 (59,68)	92 (62,16)	0,693

Distribución de casos de TVTC según el tipo de tenencia:

Con relación al estado reproductivo de los perros diagnosticados con TVT, predominaron los pacientes enteros con 45 casos (72,58%), al igual que la población control con 94 casos (63,51%). De acuerdo con el nivel de restricción o supervisión impuesta por el tutor del paciente, se observó que la mayor frecuencia de casos de TVTC fueron perros que salen a la calle sin supervisión (54 casos; 87,1%), dentro de los cuales la mayoría fueron perros callejeros (34 casos; 54,84%), versus la población control donde la mayoría fueron perros supervisados con 111 casos (75%). Con respecto al tiempo transcurrido desde el inicio de la signología hasta la atención y diagnóstico médico veterinario, la mayor frecuencia de pacientes con TVT se presentó a consulta entre 1 y 30 días (35 casos; 56,45%), a diferencia de la población control en donde la mayoría de los pacientes consultó después de 30 días luego de iniciados los signos clínicos (85 casos; 57,43%). En el análisis univariado respectivo, el estado reproductivo y el tipo de tenencia reportan asociaciones significativas con la presentación de TVTC (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis univariado de la distribución de pacientes diagnosticados con TVTC (n=62) y población control (n=148), según el tipo de tenencia, expresado en frecuencia absoluta (n) y relativa (%).

Datos de la tenencia	TVTC n (%)	Control n (%)	p
Estado Reproductivo			
Entero	45 (72,58)	94 (63,51)	
Gonadectomizado	17 (27,42)	54 (36,49)	0,228
Nivel de restricción			
Sale a la calle con supervisión	8 (12,9)	111 (75)	
Perro supervisado	8 (12,9)	111 (75)	
Sale a la calle sin supervisión/ Vive en la calle	54 (87,1)	37 (25)	< 0,001
Perro callejero	34 (54,84)	31 (20,95)	
Perro de comunidad	12 (19,35)	4 (2,7)	
Perro vagabundo	8 (12,9)	2 (1,35)	
Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico			
No detallado	11 (17,74)	21 (14,19)	
1-30 días	35 (56,45)	42 (28,38)	0,2879
> 30 días	16 (25,81)	85 (57,43)	0,0284

Distribución de casos de TVTC según características asociadas con la enfermedad:

En relación con la localización anatómica comprometida en los perros con TVT, 54 pacientes (87,1%) exhibieron una presentación focal (una zona afectada), siendo la localización genital la de mayor frecuencia (50 casos; 80,65%), luego los de localización nasal con 3 casos (4,84%), y finalmente 1 caso (1,61%) de localización cutánea. Se registraron 7 casos (11,28%) con dos zonas afectadas, siendo la mayoría de localización nasal-oral con 5 casos (8,06%), 1 caso (1,61%) con presentación nasal-ocular y 1 caso con presentación nasal-genital (1,61%). Se reportó solo 1 caso (1,61%) con tres zonas afectadas, incluyendo genital, cutáneo y nódulos linfáticos regionales.

En relación con el tratamiento, del total de 62 casos con TVTC, se reportaron 58 pacientes (93,55%) que recibieron tratamiento y 4 pacientes (6,45%) que no lo recibieron, siendo el diagnóstico de estos últimos exclusivamente mediante examen citológico o histopatológico. De los 58 pacientes con TVTC que recibieron tratamiento, la mayoría fueron tratados sólo

con quimioterapia en 57 casos (98,3%), siendo la monoquimioterapia con sulfato de vincristina la terapia más utilizada con 56 casos (96,55%), y en 1 caso (1,7%) se utilizó la cirugía más quimioterapia adyuvante.

De los 62 casos con TVTC, 26 pacientes (41,94%) terminaron el tratamiento, recibiendo el alta médica y 36 pacientes (58,06%) abandonaron la terapia o no la recibieron.

De los 26 pacientes con TVT que terminaron la terapia, el 100% recibió vincristina, administrada semanalmente, de los cuales 10 casos (38,5%) fueron dados de alta médica con 4 ciclos de quimioterapia, 6 casos (23,1%) con 6 ciclos de quimioterapia, 5 casos (19,2%) con 5 ciclos de quimioterapia, 2 casos (7,7%) con 7 ciclos de quimioterapia, 1 caso (3,8%) con 2 ciclos de quimioterapia, 1 caso (3,8%) con 3 ciclos de quimioterapia y 1 caso (3,8%) con 8 ciclos de quimioterapia.

En relación con la época del año que se iniciaron los signos característicos de TVTC, la mayoría fue en invierno con 18 casos (29,03%).

De las variables asociadas al curso de la enfermedad, se determinó a través del análisis univariado que la localización anatómica se asocia con la presentación de TVTC (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis univariado de la distribución de pacientes diagnosticados con TVTC (n=62) y población control (n=148), según aspectos de la enfermedad, expresado en frecuencia absoluta (n) y relativa (%).

Datos de la enfermedad	TVTC n (%)	Control n (%)	p
Localización			
Genital	50 (80,65)	15 (10,14)	< 0,001
Extragenital	12 (19,35)	133 (89,86)	
Alta Médica			
Sin	36 (58,06)	121 (81,76)	< 0,001
Con	26 (41,94)	27 (18,24)	
Estación inicio enfermedad			
Verano	12 (19,35)	41 (27,7)	
Otoño	15 (24,19)	38 (25,68)	0,504
Invierno	18 (29,03)	32 (21,62)	0,121
Primavera	17 (27,42)	37 (25)	0,305

Para estimar posibles factores de riesgo, las variables estudiadas se analizaron en el contexto de un modelo univariado, en donde aquellas variables con valores de $p < 0,25$ como estado reproductivo, nivel de restricción, tiempo transcurrido hasta el diagnóstico, localización anatómica y alta médica, se incorporaron al análisis logístico multivariado. El modelo con el LRT más bajo se definió como modelo final, el que incluyó solo dos de estas variables ($p < 0,05$), nivel de restricción o supervisión por parte del tutor y localización de la neoplasia. Con relación al nivel de restricción ofrecido por el responsable de la mascota, perros que salen a la calle sin supervisión o vive en la calle (perro callejero, perro de comunidad o perro vagabundo) tienen 15 veces más riesgo de padecer TVT que aquellos individuos que salen a la calle con supervisión (perro supervisado) (odds ratio (OR) 15,077; intervalo de confianza (IC) 95% 5,7 – 45,8). Aquellos individuos que tienen lesiones tumorales de localización genital tienen 28 veces más riesgo de corresponder a TVTC (OR 28,728; IC 95% 11,502 – 81,055) que aquellos con localización extragenital (Tabla 5). El modelo presentó un buen ajuste de los datos, evidenciado por la prueba de Hosmer y Lemeshow ($p = 0.16$).

Tabla 5. Análisis del modelo logístico multivariable para la presencia de TVTC.

	<i>p</i>	OR	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
(Intercepto)	< 0,001	21	7	52
Nivel de restricción: Sale a la calle sin supervisión/ Vive en la calle	< 0,001	15,077	5,702	45,792
Localización Genital	< 0,001	28,728	11,502	81,055

DISCUSIÓN

Los estudios epidemiológicos descriptivos son esenciales para determinar la ocurrencia del cáncer en animales domésticos y establecer las etapas que expliquen los potenciales factores causales (Yavar, 1991). Sin embargo, el estudio de una población en particular puede generar datos relevantes acerca del escenario propio de ese grupo, y no necesariamente representan tendencias extrapolables a otras poblaciones (Thrusfield, 2007).

Con relación a los resultados obtenidos en el presente estudio, de los 62 casos diagnosticados con TVTC, el grupo etario más afectado fueron individuos adultos (69,35%), lo que coincide con los resultados descritos por Das y Das (2000) y Murchison (2009), donde los perros con más de un año están en alto riesgo, siendo más común en perros de entre dos y cinco años. Un hallazgo importante es que no se registraron perros con TVT menores de un año, lo que concuerda con los estudios realizados por Gonzalez et al. (2000) en donde se menciona que el TVT afecta solo a perros sexualmente activos.

En este estudio no hubo diferencia en la frecuencia de presentación según sexo (machos 53,23% v/s hembras 46,77%) a pesar de que hubo una tendencia mayor para los machos, resultados que coinciden con estudios realizados por Gonzalez et al. (2000), Papazoglou et al. (2001) y Ortega et al. (2003), sin embargo, son discordantes respecto de otras investigaciones donde se ha encontrado que el TVTC es más frecuente en hembras (Das y Das, 2000; Rebbeck *et al.*, 2009; Scarpelli *et al.*, 2010).

En total, 62 pacientes recibieron diagnóstico de TVTC durante el período de evaluación. De ellos, el 88,71% fueron perros mestizos. Se ha descrito que esta observación está relacionada con condiciones socioeconómicas de familias de bajos ingresos, que no adquieren perros de alto valor zootécnico (Silva *et al.*, 2007). El CESAVE “El Roble”, ubicado en la comuna de La Pintana, Región Metropolitana, está inserto en un entorno socioeconómico de escasos recursos, donde las tasas de pobreza por ingresos (determinada por la línea de pobreza por persona equivalente) y multidimensional (considerando distintas dimensiones de bienestar, en particular educación, salud, trabajo y seguridad social, vivienda y entorno, y redes y cohesión social) alcanzan el 13,86% y 42,4% respectivamente, versus el 6,2% y 15,01% de la región y el 10,41% y 16,63% del país (CASEN Chile, 2015), lo que podría explicar el menor acceso económico para adquirir animales de raza definida.

Las razas de gran tamaño, por encima de 18 kilos, componen la población típica de perros errantes y, por lo tanto, la más afectada (Rogers *et al.*, 1998), lo cual concuerda con este estudio, en el cual la mayoría estaba constituida por perros de más de 15 kilos.

El alto porcentaje de perros con TVTC reproductivamente enteros (69,35%), aun cuando no se puede establecer que sea una causa predisponente en la presentación de la enfermedad, es un claro indicador de la tenencia no responsable de mascotas. Debido a que el contacto sexual es el método principal de transmisión, la esterilización de las mascotas, así como de los perros afectados, limita su propagación (Vermooten, 1987; Birhan y Chanie, 2015). Administrar la reproducción de una mascota es parte de la propiedad responsable de las mascotas, así como ayudar a controlar la superpoblación mediante el control de la reproducción de ellas a través de su crianza controlada, su contención o esterilización (AVMA, 2017). La probabilidad de contraer TVT no tendría relación con el estado reproductivo en sí, sino que, con las conductas asociadas a perros no esterilizados, ya que la castración disminuye notablemente la conducta de libre andanza (Kustritz, 2012).

En este estudio se determinó que una alta proporción de los perros que cursaron con TVT eran animales callejeros. Estos resultados confirman la observación de otros autores que indican que la presencia de perros en las calles sería un factor determinante en la diseminación de esta enfermedad (Ortega *et al.*, 2003, Strakova y Murchison, 2014).

Según diversos estudios, personas de bajas condiciones socioeconómicas, permiten el acceso libre de sus animales a la calle por no tener un lugar adecuado para la mantención de estos, exponiendo a sus mascotas al contacto con perros de calle que pueden transmitir la enfermedad (Hasler y Weber, 2000; Pereira *et al.*, 2000; Papazoglou *et al.*, 2001).

Los signos clínicos de TVTC generalmente se presentan dos meses antes de la atención veterinaria (Rogers *et al.*, 1998), lo que concuerda con este estudio donde la mayoría de los propietarios de perros con TVT consultaron entre 1 y 30 días desde el inicio de la signología clínica.

Como se ha descrito, la gran mayoría de pacientes con TVT desarrollaron una presentación genital. Al respecto, se ha publicado que el violento esfuerzo asociado al coito entre perros predispone a que en ambos sexos se generen heridas genitales las cuales favorecerían una

mayor susceptibilidad a la implantación de células tumorales (Eze *et al.*, 2007). La transmisión extragenital de las células neoplásicas está dada por la implantación de células por medio del olfateo y el lamido a órganos como la piel, las vías nasales, la cavidad oral, cavidad ocular y la región perianal. Asimismo, se reportan casos de implantación extragenital primaria sin compromiso genital previo (Papazoglou *et al.*, 2001; Grandez *et al.* 2011) evidenciándose en este estudio un 16,12% de pacientes con esas características.

A pesar de que el TVTC es considerado una neoplasia maligna por su capacidad de inducir metástasis a distancia, en la mayoría de los casos está asociado a un pronóstico favorable, por una baja tasa metastásica y de mortalidad, sumado a la alta probabilidad de respuesta al tratamiento quimioterapéutico (Vásquez-Mota *et al.*, 2008; Lapa, 2009; Varughese *et al.*, 2012).

Una situación que llamó la atención en este estudio retrospectivo fue el alto índice de tratamientos incompletos (58,06%). Este relato no fue observado en la literatura consultada, pudiendo ser explicado, tal vez, por el costo del tratamiento asociado al nivel socioeconómico de los propietarios. Debemos, por lo tanto, concientizar mejor a la población en cuanto a no dejar sus perros libres en la calle, que como ya se ha relatado, es un factor determinante en la diseminación del TVTC.

En relación con la estación del año donde aparecieron los primeros signos de enfermedad, algunos estudios sugieren mayor ocurrencia de TVTC en los meses de primavera y verano (Rogers *et al.*, 1998; Sousa *et al.*, 2000; Scarpelli *et al.*, 2010), en contraste con este estudio donde una proporción importante (29,03%) comenzó con los signos clínicos en invierno, no existiendo una marcada estacionalidad en la presentación de la enfermedad.

En el análisis de riesgo realizado en el presente estudio, el nivel de restricción o supervisión fue el principal factor pre-contagio, siendo los perros que salen a la calle sin supervisión o que viven en la calle la principal población en riesgo de adquirir esta enfermedad, lo que concuerda con el estudio realizado por Strakova y Murchison (2014), en donde se establece que este factor es el que continúa modificando la prevalencia de TVTC en todo el mundo, siendo los perros callejeros el principal reservorio de la enfermedad.

El CESAVE “El Roble” tiene como función principal la promoción de la salud y educación

en la tenencia responsable de animales de compañía, siendo estas aristas fundamentales para la prevención y control de esta enfermedad. Tanto la prevención como la propagación del TVTC entre la población de perros puede ser limitada por la reducción del número de perros que vagan libremente, creando normas que regulen la tenencia responsable como controlando la población de potenciales infectados. El reglamento de prevención y control de la rabia en el hombre y en los animales, establece que “los perros deben ser mantenidos por sus dueños o tutores dentro del domicilio o recinto que destinen a este fin. Todo perro que se encuentre en la vía pública o en lugares de uso público deberá estar a cargo de una persona responsable y capacitada para mantenerlo contenido con un medio de sujeción que garantice su control” (MINSAL Chile, 2014). El fomento de la propiedad responsable de los perros puede reducir considerablemente el número de perros de libre andanza y la incidencia de enfermedades zoonóticas. Dado que la ecología canina está vinculada a las actividades humanas, para que el control de la población de perros resulte eficaz debe acompañarse de cambios en el comportamiento humano (OIE, 2018). La recientemente aprobada ley 21.020 define la tenencia responsable de mascotas o animales de compañía como “el conjunto de obligaciones que contrae una persona cuando decide aceptar y mantener a un animal de compañía, y que consiste, entre otras, en registrarlo ante la autoridad competente cuando corresponda, proporcionarle alimento, albergue y buen trato, brindarle los cuidados veterinarios indispensables para su bienestar y no someterlo a sufrimientos a lo largo de su vida” (Ley de tenencia responsable de mascotas Chile, 2017). Sin embargo, esta ley no establece que el animal debe estar supervisado o contenido por algún método de sujeción al estar en la vía pública.

La alta proporción de perros que están en la calle sin supervisión o que viven en la vía pública, se comportan como reservorios de esta enfermedad y son factores que permiten que el TVTC se mantenga presente en el medio. Surge la inquietud entonces de cómo solucionar esta situación. Sin duda, los esfuerzos deben estar dirigidos a la educación, actividad en la que el médico veterinario cumple un rol fundamental, al ser el profesional que además de cumplir con su función médica, tiene la obligación de educar y fomentar la tenencia responsable de mascotas.

Los resultados de este estudio son un paso importante para informar a más personas sobre la

existencia de TVTC y puede ayudar a Médicos Veterinarios y epidemiólogos a desarrollar estrategias futuras que minimicen la propagación de esta patología neoplásica.

CONCLUSIONES

- Durante los años 2011 y 2016 en el Centro de Salud Veterinaria “El Roble”, un total de 62 casos fueron pacientes diagnosticados con TVTC.
- La mayor cantidad de individuos con TVTC fueron adultos, entre 1 y 7 años, machos, mestizos y con pesos mayores a 15 kilos.
- En cuanto a los datos de la tenencia por parte del tutor, predominaron los pacientes con TVTC reproductivamente enteros y callejeros.
- La localización anatómica más afectada fue la genital.
- El nivel de restricción o supervisión por parte del tutor fue el principal factor de riesgo para la presentación de TVTC identificado en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

ALBANESE, F.; POLI, A.; F. MILLANTA, F.; F. ABRAMO, F. 2002. Primary cutaneous extragenital canine transmissible venereal tumour with leishmania-laden neoplastic cells: a further suggestion of histiocytic origin? *Vet. Dermatol.* 13(5):243-246.

AMARAL, A.S.; SANDRA, B.S.; ISABELLE, F.; FONSECA, L.S.; ANDRADE, F.H.; GASPAR, L.F.; ROCHA, N.S. 2007. Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumor. *Rev. Port. Ciênc. Vet.* 102(563-564):253-260.

AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION (AVMA). 2017. Guidelines for responsible pet ownership. [en línea] <<https://www.avma.org/KB/Policies/Pages/Guidelines-for-Responsible-Pet-Ownership.aspx>> [consulta: 10-2017].

BAUTISTA-GÓMEZ, L.G.; MARTÍNEZ-CASTAÑEDA, S.; CÓRDOVA-ALARCÓN, E.; VÁZQUEZ-CHAGOYÁN, J.C. 2011. Analysis of canine transmissible venereal tumor genotypes using the D-loop region of mitochondrial DNA. *Genes & Genet. Syst.* 86(5):351-355.

BIRHAN, G.; CHANIE, M. 2015. A review on canine transmissible venereal tumor: from morphologic to biochemical and molecular diagnosis. *Acad. J. Anim. Diseases.* 4(3):185-195.

BLAINE, D.P. 1810. A domestic treatise on the diseases of horses and dogs. T. Boosey. London, UK. 161–162.

BREEN, M. 2008. Canine cytogenetics: from band to basepair. *Cytogenet. Genome Res.* 120:50–60.

CHILE, MINISTERIO DE DESARROLLO SOCIAL. 2015. Encuesta de caracterización socioeconómica nacional (CASEN) y del registro social de hogares. [en línea]. <http://reportescomunales.bcn.cl/2017/index.php/La_Pintana/Sociales> [consulta: 24-03-2019].

CHILE, MINISTERIO DE SALUD (MINSAL). 2014. Reglamento de prevención y control de la rabia en el hombre y en los animales. República de Chile.

CHILE, MINISTERIO DE SALUD (MINSAL). 2017. Ley 21.020. Sobre la tenencia responsable de mascotas y animales de compañía. República de Chile.

DAS, U.; DAS, A.K. 2000. Review of canine transmissible venereal sarcoma. *Vet. Res. Commun.* 24(8):545-556.

DASS, L.L.; SAHAY, P.N. 1989. Surgical treatment of canine transmissible venereal tumour a retrospective study. *Indian Vet. J.* 66:255–258.

DEBRAEKELEER, J.; GROSS, K.; ZICKER, S. 2000. In ancient times, lack of food gave languishing bodies to death. Now, on the contrary, it is abundance that buries them. **In:** Hand, M.; Thatcher, C.; Rewillard, R.; Roudebush, P. (Eds.). *Nutrición clínica en pequeños animales.* Ed. Inter-Medica. Buenos Aires, Argentina. 262-266.

DOHOO, R.; MARTIN, W.; STRYHN, H. 2010. *Veterinary epidemiologic research.* 2nd ed. VER Inc. Prince Edward Island, Canada. 865 p.

EZE, C.A.; ANYANWU, H.C.; KENE, R.O. 2007. Review of canine transmissible venereal tumour (TVT) in dogs. *Nig. Vet. J.* 28(1):54-70.

FOSTER, R. A. 2007. Female and male reproductive systems. **In:** McGavin, M.D.; James Zachary, J.F. (Eds.). *Pathologic basis of veterinary disease.* 4th ed. Mosby. St. Louis, USA. 1306-1346.

GANGULY, B.; DAS, U.; DAS, A.K. 2013. Canine transmissible venereal tumors: A review. *Vet. Comp. Oncol.* 14(1):1-12.

GRANDEZ, R.; MIGUEL DE PRIETO, C.; YI, P.; TORRES, L. 2011. Tumor venéreo transmisible canino extragenital: estudio retrospectivo de 11 casos. *Rev. Inv. Vet. Perú.* 22(4):342-350.

GOLDSCHMIDT, M.H.; HENDRICK, M.J. 2002. Tumours of skin and soft tissues. **In:** Meuten, D.J. *Tumours in domestic animals.* 4th ed. Iowa state press. Iowa. USA. 45-118.

GONZALEZ, C.M.; GRIFFEY, S.M.; NAYDAN, D.K.; FLORES, E.; CEPEDA, R.; CATTANEO, G.; MADEWELL, B.R. 2000. Canine transmissible venereal tumour: a morphological and immunohistochemical study of 11 tumours in growth phase and during

regression after chemotherapy. *J. Comp. Path.* 122(4):241-248.

GUREL, A.; KUSCU, B.; GULANBER, E.G.; ARUN, S.S. 2002. Transmissible venereal tumors detected in the extragenital organs of dogs. *Isr. J. Vet. Med.* 57(1):23-27.

HASLER, A.H.; WEBER, W.T. 2000. Theriogenology question of the month. Transmissible venereal tumor (TVT). *J. Am. Vet. Med. A.* 216(10):1557-1559.

HOQUE, M. 2002. An update on canine transmissible venereal tumor. *Intas Polivet.* 3:227-234.

HOSMER, D.W.; HOSMER, T.; LE CESSIE, S.; LEMESHOW, S. 1997. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Stat. Med.* 16:965-980.

HOSMER, D.; LEMESHOW, S.; STURDIVANT, R. 2013. Applied logistic regression. 3rd ed. Wiley. New York, USA. 528 p.

KARLSON, A.G.; MANN, F.C. 1952. The transmissible venereal tumor of dogs: observations on forty generations of experimental transfers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 54:1197-1213.

KLEINBAUM, D.; KLEIN, M. 2010. Logistic regression: a self-learning text. 3rd ed. Springer-Verlag New York Inc. New York, USA. 702 p.

KUDO, T.; KOIKE, T.; OTOMO, K.; SAKAI, T. 1974. Transplantation of canine transmissible venereal sarcoma: autoradiographic study. *Jpn J. Vet. Res.* 22:105-110.

KUSTRITZ, R. 2012. Effects of surgical sterilization on canine and feline health and on society. *Reprod. Dom. Anim.* 47(4):214-222.

LAPA, F.A.S. 2009. Comparative study of the effectiveness of two protocols of treatment of the transmissible venereal tumor in dogs. Dissertação (Mestrado em Ciências Agrárias) - Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente. 73 p.

LORIMIER, L.P.; FAN, T.M. 2007. Canine transmissible venereal tumor. **In:** Withrow, S.J.; Vail, D.M. (Eds.). *Small animal clinical oncology.* 4th ed. Elsevier. St. Louis, USA. 799-803.

MARCHAL, T.; CHABANNE, L.; KAPLANSKI, C.; RIGAL, D.; MAGNOL, J.P. 1997. Immunophenotype of the canine transmissible venereal tumour. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 57:1–11.

MARCOS, R.; SANTOS, M.; MARRINHAS, E.; ROCHA, E. 2006. Cutaneous transmissible venereal tumor without genital involvement in a prepubertal female dog. *Vet. Clin. Pathol.* 35(1):106-109.

MELLO MARTINS, M.I.; FERREIRA DE SOUZA, F.; GOBELLO, C. 2005. The canine transmissible venereal tumor: etiology, pathology, diagnosis and treatment. **In:** Concannon, P.W.; England, G.; Verstegen, J.; Linde-Forsberg, C. (Eds.). *Recent advances in small animal reproduction.* Int. Vet. Inf. Serv. Ithaca, USA. (www.ivis.org), A1233.0405.

MEHTA, C.R.; PATEL, N.R. 1995. Exact logistic regression: theory and examples. *Stat. Med.* 14(19):2143-2160.

MUKARATIRWA, S.; GRUYS, E. 2003. Canine transmissible venereal tumour: cytogenetic origin, immunophenotype, and immunobiology. A review. *Vet. Q.* 25(3):101-111.

MURCHISON, E.P. 2009. Clonally transmissible cancers in dogs and tasmanian devils. *Oncogene.* 27:19-30.

NAK, D.; NAK, Y.; CANGUL, I.T.; TUNA, B. 2005. A clinico-pathological study on the effect of vincristine on transmissible venereal tumour in dogs. *J. Vet. Med. A.* 52(7):366-370.

NOVINSKY, M. 1876. Zur Frage ueber die Impfung der krebsigen Geschwuelste. *Zentralbl Med Wissensch* 14:790–791.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL (OIE). 2018. Código sanitario para los animales terrestres. Control de las poblaciones de perros vagabundos.

OSTRANDER, E.A.; DAVIS, B.W.; OSTRANDER, G.K. 2016. Transmissible tumors: breaking the cancer paradigm. *Trends Genet.* 32(1):1-15.

ORTEGA, P.A.; RODRÍGUEZ, B.J.C.; LEAL, O.J. 2003. Actividad estral de perras

callejeras en la ciudad de Mérida Yucatán y su relación con edad, talla y condición corporal. *Rev. Biomed.* 11:107-111.

PAPAZOGLU, L.G.; KOUTINAS, A.F.; PLEVRAKI, A.G.; TONTIS, D. 2001. Primary intranasal transmissible venereal tumour in the dog: a retrospective study of six spontaneous cases. *J. Vet. Med. A.* 48(7):391-400.

PARK, M.; KIM, Y.; KANG, M.; OH, S.; CHO, D.; SHIN, N.; KIM, D. 2006. Disseminated transmissible venereal tumor in a dog. *J. Vet. Diagn. Invest.* 18: 130-133.

PEREIRA, J.S.; SILVA, A.B.; MARTINS, A.L.; FERREIRA, A.M. 2000. Immunohistochemical characterization of intraocular metastasis of a canine transmissible venereal tumour. *Vet. Ophthalmol.* 3(1):43-47.

PUROHIT, G.N. 2009. Canine transmissible venereal tumor: a review. *J. Vet. Med.* 6(1):1-7.

REBBECK, C.A.; THOMAS, R.; BREEN, M.; LEROI, A.M.; BURT, A. 2009. Origins and evolution of a transmissible cancer. *Evolution.* 63(9):2340-2349.

ROGERS, K.S.; WALKER, M.A.; DILLON, H.B. 1998. Transmissible venereal tumor: A retrospective study of 29 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 34(6):463-470.

SCARPELLI, K.C.; VALLADÃO, M.L.; METZE, K. 2010. Predictive factors for the regression of canine transmissible venereal tumor during vincristine therapy. *Vet. J.* 183(3):362-363.

SILVA, M.C.V.; BARBOSA, R.R.; SANTOS, R.C.; CHAGAS, S.N.; COSTA, W.P. 2007. Avaliação epidemiológica, diagnóstica e terapêutica do tumor venéreo transmissível (TVT) na população canina atendida no hospital veterinário da UFESA. *Acta Veterinaria Brasília.* 1(1):28-32.

SOUSA, J.; SAITO, V.; NARDI, A.B.; RODASKI, S.; GUÉRIOS, S.D.; BACILA, M. 2000. A survey on the incidence and the therapeutic procedures of the canine transmissible venereal tumor, the Sticker's lymphosarcoma. *Arch. Vet. Sci.* 5:41-48.

STICKER, A. 1906. Transplantables Rundezellensarkom des Hundes Ein Beitrag zer Lehre

der Krebsübertragbarkeit. Z Krebsforsch. 4:227-314.

STRAKOVA, A.; MURCHISON, E.P. 2014. The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. BMC Vet. Res. 10(1):168.

THRUSFIELD, M. 2007. Veterinary Epidemiology. 3rd ed. Blackwell Science Ltd. Oxford, U.K. 610 p.

TINUCCI-COSTA, M. 1999. Tumor venéreo transmissível: estudos imunohistoquímicos e de transplantações xenogênicas e alogênicas. Tese (Doutorado em Patologia Veterinária), Ribeirão Preto, Brasil. U. São Paulo, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto. 144 p.

VARUGHESE, E.E.; SINGLA, V.K.; RATNAKARAN, U.; GANDOTRA, V.K. 2012. Successful management of metastatic transmissible venereal tumour to skin of mammary region. Reprod. Domest. Anim. 47:366-369.

VÁSQUEZ-MOTA, N.; SIMÓN-MARTÍNEZ, J.; CÓRDOVA-ALARCON, E.; LAGUNES, L.; FAGARDO, R. 2008. The T963C mutation of TP53 gene does not participate in the clonal origin of canine TVT. Vet. Res. Commun. 32:187-191.

VERMOOTEN, M.I. 1987. Canine transmissible venereal tumor (TVT): a review. J. S. Afr. Vet. Assoc. 58(3):147-150.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO); WORLD SOCIETY FOR THE PROTECTION OF ANIMALS (WSPA). 1990. Guía para el manejo de la población canina. Ginebra, Suiza. 128 p.

YÁVAR, L. 1991. Introducción de una metodología para explorar factores extrínsecos y su relación con las neoplasias en perro y gato. Memoria Título Médico Veterinario. Santiago, Chile. U. Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias. 124 p.