

• O tumor venéreo transmissível canino

• *Canine transmissible venereal tumor*

Mirela Tinucci Costa - CRMV-SP nº 3504

Professora Assistente Doutora - FCAVJ - UNESP - Jaboticabal

Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias -
UNESP - Jaboticabal
Departamento de Clínica
e Cirurgia Veterinária
Rod. Carlos Tonani, Km 05
CEP: 14870-000
Jaboticabal - São Paulo
e-mail: mirelatc@fcav.unesp.br

RESUMO

O Tumor Venéreo Transmissível canino apresenta alta incidência entre a população canina do Brasil e esta revisão tem por finalidade comentar os principais aspectos relacionados, visando atualizar os conhecimentos dos Médicos Veterinários acerca deste intrigante tumor.

Unitermos: tumor venéreo transmissível, TVT, tumor venéreo canino.

Histórico do tumor venéreo transmissível canino

A primeira descrição do Tumor Venéreo Transmissível em animal a espécie canina (TVT) encontrada na literatura é atribuída a um pesquisador chamado Huzard e data de 1820. A partir de então, seguiram-se outras descrições. Contudo, somente por um

importante relato feito por Sticker, entre 1905-1906, é que o tumor tornou-se consagrado, sendo então, por muitos anos, chamado de Tumor de Sticker (LOMBARD e CABANIE, 1968). Condiloma canino, granuloma venéreo, sarcoma infeccioso, linfossarcoma venéreo, tumor venéreo transmissível canino, são algumas das sinonímias dadas ao tumor ao longo dos anos (LOMBARD e CABANIE, 1968). Atualmente, o TVT, está

incluído no grupo dos chamados "Tumores de Células Redondas", juntamente com os mastocitomas, carcinomas de células basais, linfomas (incluindo o sarcoma de células reticulares) e histiocitomas (DUNCAN e PRASSE, 1979).

O TVT é formado por um ou vários nódulos de formato irregular, friável, avermelhado (ALEXANDER *et al.*, 1964); de aspecto vegetante, sésil ou pedunculado (MIALOT, 1984) (Figura 1). Em cortes histológicos de material fixado em formol e corados por Hematoxilina/Eosina, as células tumorais são arredondadas, demonstrando uniformidade no tamanho e

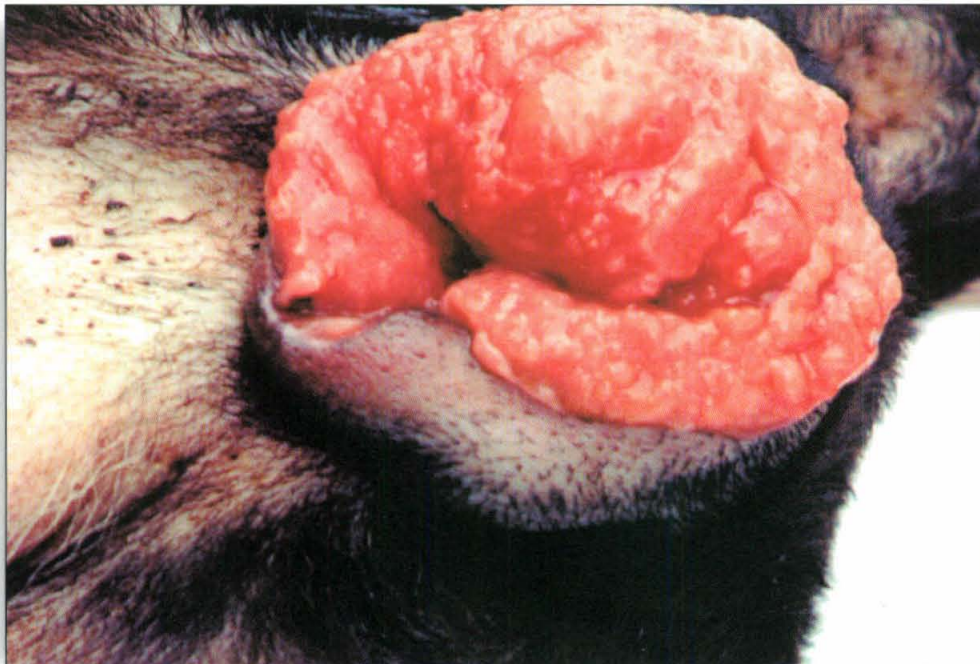


Figura 1 - Aspecto macroscópico do Tumor Venéreo Transmissível canino (TVT) situado em genitália externa, onde observa-se o formato irregular, com lobulações e coloração avermelhada.

aparência; núcleo grande e central, cromatina agregada, nucléolo excêntrico e proeminente. O citoplasma é abundante, finamente granular e normalmente vacuolizado. São frequentes as figuras de mitose. As células são arranjadas em grupos ou cordões ao longo de trabéculas de tecido conjuntivo fibroso, contendo vasos sanguíneos (MIALOT, 1984) (Figura 2). À microscopia eletrônica, as células apresentam-se arredondadas, com alta relação núcleo/citoplasma e grande nucléolo.

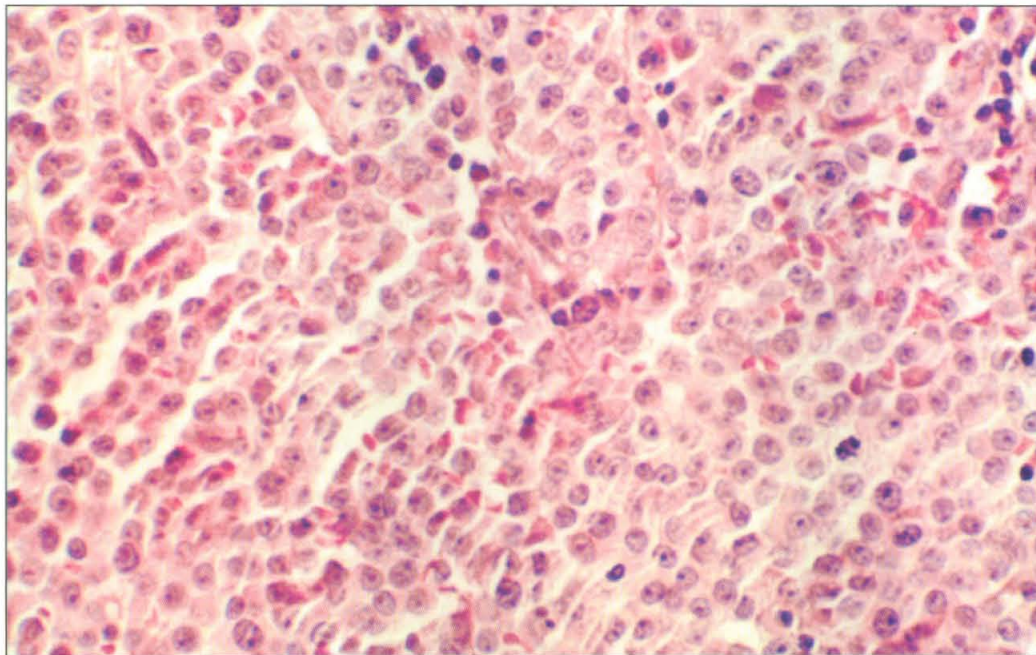


Figura 2 - Preparação histológica do Tumor Venéreo Transmissível canino (TVT), onde pode-se observar células de formato arredondado, sustentadas por tecido conjuntivo fibroso e vascularizado, permeado por quantidade variada de células inflamatórias e hemácias invadindo o estroma tumoral (HE, obj. 40x).

No citoplasma são vistos vários retículos endoplasmáticos granulares, grandes mitocôndrias, vacúolos, aparelho de Golgi e ribossomos agrupados ou isolados. São também vistos numerosos microvilos e interdigitações entre as células adjacentes (COHEN, 1985). No tumor em regressão, além de características degenerativas, KENNEDY *et al.*, (1977), observaram que as células tumorais sofrem alterações de formato, chegando a assumir aspecto semelhante a fibroblastos, além de apresentarem um complexo lamelar de natureza desconhecida.

A presença do TVT foi assinalada em todos os continentes (LOMBARD e CABANIE, 1968), com maior prevalência nas zonas de clima tropical e em grandes cidades (MIALOT, 1984). No Brasil, a freqüência do TVT é bastante elevada, entretanto existem poucos trabalhos mostrando estatisticamente sua incidência. Um levantamento feito entre 1980-1992, junto ao Hospital Veterinário da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal - FCAV - UNESP, com o objetivo de estudar a prevalência de TVT nesta região do Estado, mostrou que entre 932 casos de tumores caninos diagnosticados em animais da espécie canina, em 43% (400 casos) firmaram-se diagnósticos de TVT (SOBRAL *et al.*, 1998). SANTOS (1978) assinala que, dentre os animais mamíferos, os da espécie canina são aqueles em que mais se diagnosticam tumores. Aproximadamente 5% de todos os cães examinados por veterinários apresentam tumor em algum órgão, sendo 34% malignos (SANTOS, 1978).

Dentre os tumores que afetam a espécie canina, o Tumor Venéreo Transmissível canino (TVT) é particular-

mente freqüente, juntamente com os mastocitomas, histiocitomas, melanossarcomas, fibromas, adenomas (RUNNELLS *et al.*, 1968), linfomas, osteossarcomas, carcinomas, papilomas, fibrossarcomas (SOBRAL *et al.*, 1998).

Experiências clínicas de veterinários oncologistas sugerem que, por ocasião do diagnóstico, um entre quatro cães portadores de neoplasias pode apresentar sinais e sintomas da síndrome paraneoplásica (COUTO, 1994; CROW, 1992). COHEN (1985) observou policitemia e aumento nos níveis séricos de eritropoietina em cães com TVT transplantado, quando estes apresentavam tumores volumosos (acima de 300 cm³), sendo a síntese da referida glicoproteína atribuída às células do TVT. Neste contexto, TINUCCI-COSTA (1999) observou correlação positiva entre a área do TVT transplantado em cães e as contagens de eritrócitos, sugerindo também que o desenvolvimento do TVT transplantado conduza a quadro de policitemia. Contudo, estes achados não parecem ser comuns em casos de tumores naturais (ROGERS, 1997).

A incidência do TVT está mais restrita à idade de maior atividade sexual e em países onde a população canina não esteja sujeita a rigoroso controle epidemiológico (ROGERS, 1997). MIALOT (1984) não observou predisposição sexual entre a população canina acometida, entretanto, para alguns pesquisadores o TVT atinge mais as fêmeas (LOMBARD e CABANIE, 1968; PAREJO, 1970; MOULTON, 1978; TINUCCI-COSTA, 1994; SOBRAL *et al.*, 1998). Embora o TVT seja altamente contagioso entre os cães, usualmente sua presença no hospedeiro não

produz alterações significativas à saúde desses animais (PAREJO, 1970; CHANDLER e YANG, 1981; TINUCCI-COSTA, 1994; TINUCCI-COSTA, 1999).

Na genitália de cães, o TVT pode permanecer por muitos anos com crescimento lento ou inaparente (ALEXANDER *et al.*, 1964), muito embora possa apresentar-se invasivo e metastático (MOULTON, 1978). Metástases do TVT foram identificadas na pele, lábios, linfonodos inguinais, mucosa oral, fígado, rins, pleura, mesentério, esqueleto e fossas nasais (LOMBARD e CABANIE, 1968; KROGER *et al.*, 1991); nas cavidades nasais (GINEL *et al.*, 1995); no cérebro (ADAMS e SLAUGHTER, 1970); cérebro e pituitária (RICHARDSON, 1981); disseminadas na cavidade abdominal (VICENTE e TONIOLLO, 1987); no baço (PRIER e JOHNSON, 1964); globo ocular (NAYAK e SAMADDAR, 1988) e em conduto auditivo externo (TINUCCI-COSTA, 1992). Metástases em sítios extracutâneos são raras, afetando cerca de 1% dos animais (CALVERT *et al.*, 1982).

Transmissão do TVT

O TVT é neoplasia de ocorrência natural, transmitida por contato sexual ou reproduzida por transplantação experimental em hospedeiros alogênicos (KARSON e MANN, 1952; PALKER e YANG, 1981). O TVT ocorre na mucosa dos órgãos genitais de canídeos, sendo mais freqüente em pênis e prepúcio dos machos e na vulva e vagina das fêmeas (COHEN, 1985).

Experimentalmente, o TVT é transplantável em canídeos (KARSON e MANN, 1952; YANG *et al.*, 1976; EPSTEIN e BENNETT, 1974; KENNEDY *et al.*, 1977; YANG *et al.*, 1991), em murinos homozigotos para o gene nude (OUGHTON e OWEN, 1974; HOLMES, 1981; NAYAK *et al.*, 1988; TINUCCI-COSTA, 1999), todavia, a transmissão a outras espécies animais têm resultados conflitantes na literatura (PAREJO, 1970; SANTOS, 1978; COCKRILL e BEASLEY, 1979). O TVT, quando transplantado em cães, passa normalmente por fases consecutivas de progressão, latência e de regressão, em um período de 2 a 6 meses (KOIKE *et al.*, 1979). Entretanto, não existem relatos de regressão espontânea do TVT de ocorrência natural (COHEN, 1985; LAGING e KRÖNING, 1989), embora alguns pesquisadores reconheçam que a regressão possa ocorrer (HOLMES, 1981; WITHROW e MacEWEN, 1996; ROGERS, 1997). Transmissões experimentais podem ser conseguidas por inoculações parenterais de células vivas de TVT ou pela deposição de células de TVT em pele e mucosa escarificadas, porém não se desenvolvem quando depositadas em conjuntiva ou mucosa intactas (COHEN, 1985).

Foi observado que, após a regressão do TVT, os cães tornam-se imunes a novas implantações (PRIER e JOHNSON, 1964; MOULTON, 1978), sugerindo que a regressão do TVT transplantado seja devido ao desenvolvimento de imunidade ativa (MIALOT, 1984). Segundo PRIER e JOHNSON (1964), filhotes de cadelas que desenvolveram o TVT transplantado tornam-se resistentes à nova implantação do tumor.

Anteriormente, alguns pesquisadores acreditavam existir a participação de vírus na transmissão do TVT (AJELLO, 1960; LOMBARD *et al.*, 1967); atualmente, a implantação de células viáveis em tecido escarificado é a forma mais aceita da transmissão natural do TVT (ALEXANDER *et al.*, 1964; PAREJO, 1970; COHEN, 1985), demonstrada, inclusive, por meio de estudos autoradiográficos (KUDO *et al.*, 1974).

EPSTEIN e BENNETT (1974) observaram, por estudos citogenéticos e imunológicos, que tumores provenientes de diversas partes do mundo eram muito similares, sugerindo que a transmissão natural do TVT seria por transplantação de células viáveis, através da barreira dos antígenos de histocompatibilidade maior (MHC), possivelmente por modificação na expressão antigênica. Essas observações, também compartilhadas por outros autores (COHEN *et al.*, 1984; YANG *et al.*, 1987; TINUCCI-COSTA, 1994), poderiam estar relacionadas aos mecanismos de escape dos tumores em crescimento ao reconhecimento do sistema imune, como sugerem WANG *et al.*, (1993).

Estudos citogenéticos do TVT não detectaram alterações nos oncogênes e nos anti-oncogênes nos cães transplantados (MAKINO, 1963; FUJINAGA *et al.*, 1989; KATZIR *et al.*, 1985), sustentando a idéia de origem celular única do TVT (AMARIGLIO *et al.*, 1991). Ausência de reatividade imunohistoquímica do TVT aos oncogênes antígeno cárcino-embriônico (CEA), proteína p53 e as oncoproteína c-neu, c-erbB-2, bcl-2, também foi observada por TINUCCI-COSTA (1999).

Imunologia do TVT

A regressão do TVT transplantado tem sido atribuída a infiltração de células inflamatórias no parênquima tumoral (COHEN, 1985; TINUCCI-COSTA, 1999). Aparentemente, a medida que o tumor transplantado regride são identificados maiores quantidades de tecido conjuntivo entremeado ao parênquima tumoral, poucas células tumorais e grande número de leucócitos infiltrados, primariamente linfócitos, alguns eosinófilos, neutrófilos e macrófagos (CHANDLER e YANG, 1981; MIZUNO *et al.*, 1989; TINUCCI-COSTA, 1999). A caracterização

imunofenotípica das células infiltradas no TVT evidenciou linfócitos de fenótipos CD3⁺, CD8⁺, IgG⁺, IgM⁺, CD1a⁺ e macrófagos, muitos ativados para produção de óxido nítrico (TINUCCI-COSTA, 1999) (Figura 3).

Resposta imune humoral foi detectada nas 3 fases de desenvolvimento do tumor, mas o mecanismo desse processo ainda necessita ser melhor elucidado. Dois antígenos associados ao TVT foram identificados; um ligado à célula tumoral e outro presente no soro de cães adultos portadores do tumor (PALKER e YANG, 1981; COHEN, 1985; TINUCCI-COSTA, 1994), mas estavam ausentes em filhotes com metástases (FENTON e YANG, 1988).

Histogênese do TVT

Vários pesquisadores empregaram métodos imunohistoquímicos no TVT, muitos deles buscando esclarecer a origem dessa neoplasia. Os resultados obtidos, até então, sugerem que o TVT seja um sarcoma (SANDUSK *et al.*, 1987; TINUCCI-COSTA, 1999) de origem histiocítica (MOZOS *et al.*, 1996; MARCHAL *et al.*, 1997; TINUCCI-COSTA, 1999).

Tratamento

Inicialmente, o tratamento de cães portadores de TVT fazia-se por exérese cirúrgica da massa tumoral (PAREJO, 1970). A exérese foi facilitada e passou a ser mais rápida com o emprego do bisturi elétrico ou termocautério, porém esses métodos foram gradativamente abandonados devido às constantes recidivas nos casos onde não se conseguia a excisão completa, com margem de segurança (MIALOT, 1984; THEILEN e MADEWELL, 1979), sendo atualmente empregados como tratamentos coadjuvantes, em situações em que se queira reduzir o tamanho do tumor e o número de doses dos agentes quimioterápicos.

A radioterapia é método que apresenta excelentes resultados, entretanto seu alto custo e a necessidade de técnico espe-

cializado para sua aplicação dificultam seu emprego (THRALL, 1982).

Agentes quimioterápicos, isolados ou associados, tem apresentado resultados, na maioria das vezes, muito benéficos no tratamento do TVT. Há protocolos de tratamento empregando-se o sulfato de vincristina por via intravenosa, semanalmente na dose de 0,5 mg/m², associado ao metotrexate, por via oral, na dose de 2,5 mg/m², a cada 24 horas durante seis semanas, ou a ciclofosfamida (50 mg/m²) por via oral, quatro dias por semana por seis semanas, ou ainda a ciclofosfamida, por via intravenosa, seguindo o mesmo protocolo (OLGIVIE e MOORE, 1995). Contudo, a associação do sulfato de vincristina à outras drogas não tem demonstrado resultados melhores do que os obtidos com a droga isolada (OLGIVIE e MOORE, 1995). O sulfato de vincristina, por via venosa, nas dose de 0,025 mg/Kg (CAMACHO e LAUS, 1987; OLGIVIE e MOORE, 1995), 0,5 mg/m², ou 0,6 mg/m² (AJELLO, 1960; OLGIVIE e MOORE, 1995) tem proporcionado cura, na maioria dos cães tratados com a droga. No entanto, têm sido comuns casos refratários aos diversos tratamentos quimioterápicos, e nesses casos está indicada a doxorubicina na dose de 30mg/m², por via intravenosa (WITHROW e MACEWEN, 1996; ROGERS *et al.*, 1998), diluída em 250 ml de solução fisiológica e administrada em 30 minutos (OLGIVIE e MOORE, 1995).

Imunoterápicos inespecíficos, como o BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*), empregado na dose de 2 a 8 x 10⁸

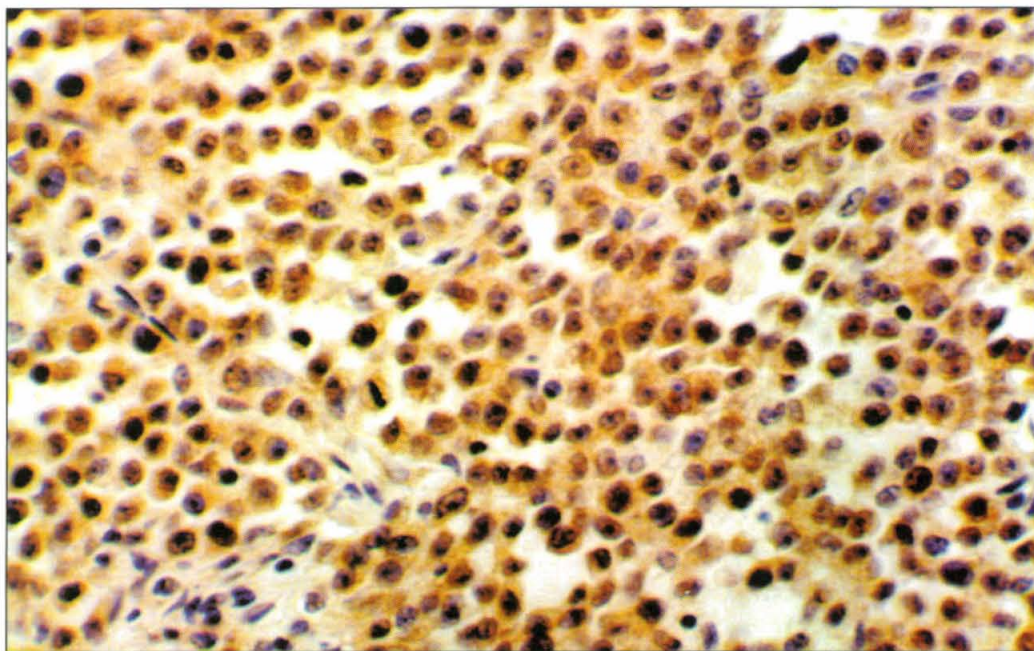


Figura 3 - Reatividade imunohistoquímica do Tumor Venéreo Transmissível canino (TVT), com o anticorpo murino anti-iNOS (óxido nítrico sintase induzida), pelo método ABC e contracoloração com Hematoxilina de Mayer, onde observam-se células do TVT e inflamatórias, principalmente macrófagos, marcadas pelo anticorpo.

bacilos viáveis, por semana, diluídos em solução fisiológica, em três aplicações intralesionais (ROGERS, 1997), ou a vacina BCG, 0,1 ml intradérmica ou intralesional, o que equivale a 2 a 4 x 10⁶ bacilos viáveis (experiência pessoal), auxiliam na redução do tumor. Alternativamente, os imunoterápicos Fator de Transferência dialisável e o RNA anti-TVT, podem resultar em regressão tumoral (TINUCCI-COSTA, 1994).

Considerações finais

O Tumor Venéreo Transmissível canino (TVT) acomete cães adultos jovens, machos ou fêmeas, sendo mais frequentemente diagnosticado em locais onde

existam muitos cães de vida livre. O meio mais comum de se estabelecer o diagnóstico clínico de TVT é pelo encontro de um ou mais nódulos de coloração avermelhada, friável e úmido em segmento do genital externo de cães. A impressão/decalque do tumor em lâmina de vidro e a análise da preparação em microscópio óptico são necessários para estabelecer o diagnóstico definitivo. No entanto, a análise citológica não é suficiente para prever o futuro do tratamento quimioterápico. Embora não exista levantamento estatístico do número de casos resistentes à quimioterapia, eles têm sido observados, aparentemente de maneira crescente; contudo, o entendimento desse processo carece de estudos adicionais.

SUMMARY

The canine transmissible venereal tumor presents a high incidence in the dog population in Brazil. The objective of this review is the presentation of up-to-date information to the veterinarians about the main aspects of this tumor.

Key words: transmissible venereal tumor, TVT, canine venereal tumor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ADAMS, E.W.; SLAUGHTER, L.J. A canine venereal tumor with metastasis to the brain. **Pathology Veterinary**, v.7, p.498-502, 1970.
- 2 - AJELLO, P. Transmissione del tumore di Sticker con materiale cellulare. **Nuova Veterinaria**, v.36, p.179-83, 1960.
- 3 - ALEXANDER, J.W.; BRAUNTEIN, H.; ALTEMEIER, W. Transplantation studies of the venereal sarcoma of dogs. **Journal Surgery Research**, v.4, n.4, p.151-9, 1964.
- 4 - AMARIGLIO, E.N.; HAKIN, I.; BROK-SIMONI, F.; et al. Identity of rearranged LINE/c-MYC junction sequences for the canine transmissible venereal tumor. **Proceedings National Academic Science USA**, v.88, n.8, p.8136-9, 1991.
- 5 - CALVERT, C.A.; LEIFER, C.E.; MACEWEN, G.; et al. Vincristine for treatment of transmissible venereal tumor in dog. **Journal American Veterinary Medical Association**, v.181, n.2, p.163-4, 1982.
- 6 - CAMACHO, A.A.; LAUS, J.L. Estudo sobre a eficiência da vincristina no tratamento de cães com tumor venéreo transmissível canino. **Ars Veterinária**, v.3, n.1, p.37-42, 1987.
- 7 - CHANDLER, J.P.; YANG, T.J. Canine transmissible venereal sarcoma: distribution of the T and B lymphocytes in blood, draining lymphnodes and tumor at different stages of growth. **British Journal of Cancer**, v.44, p.514-21, 1981.
- 8 - COCKRILL, J.M.; BEASLEY, J.N. Transmission of transmissible venereal tumor of the dog to the coyote. **American Journal Veterinary Research**, v.40, n.3, p.409-10, 1979.
- 9 - COHEN, D.; SHALEV, A.; KRUP, M. Lack of b2-microglobulin on the surface of canine transmissible venereal tumor cells. **Journal National Cancer Institute** v.72, n.2, p.395-401, 1984.
- 10 - COHEN, D. The transmissible venereal tumor: A unique result of tumor progression. **Advanced in Cancer Research**, v.43, p.75-112, 1985.
- 11 - COUTO, C.G. Oncologia. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. (ed) **Fundamentos de medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. cap. 11, p.611-57.
- 12 - CROW, S.E. Biologia dos tumores. In: ETTINGER, S.J.(ed) **Tratado de medicina interna veterinária. Moléstias do cão e do gato** 3ed. São Paulo: Manole, 1992. cap.58, v.1, p.539-52.
- 13 - DUNCAN, J.R.; PRASSE, K.W. Cytology of canine cutaneous round cell tumors. Mast cell tumor, histiocytoma, lymphosarcoma and transmissible venereal tumor. **Veterinary Pathology**, v.16, p.673-9, 1979.
- 14 - EPSTEIN, R.B.; BENNETT, B.T. Histocompatibility typing and

- couse of canine venereal tumors transplanted into unmodified random dogs. **Cancer Research**, v.34, p.788-93, 1974.
- 15 - FENTON, M.A.; YANG, T.J. Role of humoral immunity in progressive and regressive and metastatic growth of the canine transmissible venereal sarcoma. **Oncology**, v.45, n.3, p.210-3, 1988.
- 16 - FUJINAGA, T.; YAMASHITA, M.; YOSHIDA, M.C.; et al. Chromosome analysis of canine transmissible sarcoma cells. **Journal Veterinary Medical Association**, v.36, p.481-9, 1989.
- 17 - GINEL, P.J.; MOLLEDA, J.M.; NOVALES, M.; et al. Primary transmissible venereal tumour in the nasal cavity of a dog. **Veterinary Record**, v.136, n.4, p.222-3, 1995.
- 18 - HOLMES, J.M. Measurement of the rate of death of canine transmissible venereal tumor cells transplanted into dogs and nude mice. **Research in Veterinary Science**, v.30, p.248-50, 1981.
- 19 - KATZIR, N.; RECHAVI, G.; COHEN, J.B.; et al. "Retroposition" insertion into the cellular oncogene *c-myc* in canine transmissible venereal tumor. **Proceedings National Academic Science USA.**, v.82, p.1054-8, 1985.
- 20 - KARSON, A.G.; MANN, F.C. The transmissible venereal tumor of dogs: observations of forty generations of experimental transfers. **Annals New York Academic Science**, v.54, p.1197-223, 1952.
- 21 - KENNEDY, J.R.; YANG, T.J.; ALLEN, P.L. Canine transmissible venereal sarcoma: electron microscopic changes with time after transplantation. **British Journal of Cancer**, v.36, p.375-85, 1977.
- 22 - KOIKE, T.; OTOMO, K.; KUDO, D. Clinical examination of canine transmissible venereal sarcoma: relationship between hematological and histological findings. **Journal Japan Veterinary Medical Association**, v.32, n.3, p.137-40, 1979.
- 23 - KROGER, D.; GREY, R.M.; BOYD, J.W. An unusual presentation of canine venereal tumor. **Canine Practice**, v.16, n.6, p.16-21, 1991.
- 24 - KUDO, T.; KOIKE, D.; OTOMO, K.; et al. Transplantation of canine transmissible venereal tumor: autoradiographic study with thymidine 3H. **Japan Journal Veterinary Research**, v.22, p.105-10, 1974.
- 25 - LAGING, C.; KRÖNING, T. Observations on the transmissible venereal tumor (sticker) in the dog. A review of the tumors set into the Institute for Animal Pathology of Ludwig-Maximilian University, Munich, from 1975 to 1987. **Tierärztl. Prax**, v 17, n.1, p.85-7, 1989. /Resumo/
- 26 - LOMBARD, Ch.; CABANIE, P.; IZARD, J. Images évoquant l'aspect de virus dans les cellules du sarcome de Sticker. **Journal Microscopy**, v.6, n.1, p.81-4, 1967.
- 27 - LOMBARD, Ch.; CABANIE, P. Le sarcome de Sticker. **Revue Médecine Vétérinaire**, v.119, n.6, p.565-86, 1968.
- 28 - MAKINO, S. Some epidemiologic aspects of venereal tumors of dogs as revealed by chromosome and DNA studies. **Annals New York Academy of Science**, v.108, p.1106-22, 1963.
- 29 - MARCHAL, T; CHABANNE, L.; KAPLANSKI, C; et al. Immunophenotype of the canine transmissible venereal tumor. **Veterinary Immunology Immunopathology**, v.57, p.1-11, 1997.
- 30 - MIALOT, J.P. **Pathologie de la reproduction chez les carnivores domestiques**. Maisons-Alfort: Point Vétérinaire. 1984, 192p.
- 31 - MIZUNO, S.; FUGINAGA, T.; TAJIMA, M.; et al. Role of lymphocytes in dogs experimentally re-challenged with canine transmissible sarcoma. **Japan Journal Veterinary Science**, v.51, n.1, p.86-95, 1989.
- 32 - MOULTON, J.E. **Tumors in domestic animals**. 2ed. Los Angeles: University of California, 1978. p.326-30: Tumor of the genital systems.
- 33 - MOZOS, E.; MÉNDEZ, A.; GÓMEZ-VILLAMANDOS, J.C.; et al. Immunohistochemical characterization of canine transmissible venereal tumor. **Veterinary Pathology**, v.33, p.257-263, 1996.
- 34 - NAYAK, N.C.; SAMADDAR, J. Extragenital transmissible venereal tumour in a bitch. **Indian Veterinary Journal**, v.65, p.537, 1988.
- 35 - NAYAK, N.C.; SOM, T.L.; NANDI, S.N. Heterologous transplantation of canine transmissible venereal sarcoma in laboratory mice. **Kerala Journal of Veterinary Science**, v.19, n.2, p.56-59, 1988.
- 36 - OUGHTON, S.M.J.; OWEN, L.N. Transplantation of dog neoplasms into the mouse mutant *nude*. **Research Veterinary Science**, v.17, p.414-6, 1974.
- 37 - OLGIVIE, G.K.; MOORE, A.S. **Managing the veterinary cancer patient**. New Jersey: Learning System, 1995. 542p.
- 38 - PALKER, T.J.; YANG, T.J. Identification and phisicochemical characterization of a tumor-associated antigen from canine transmissible venereal sarcoma. **Journal National Cancer Institute**, v.66, n.4, p.779-87, 1981.
- 39 - PAREJO, J.S. Estudio experimental de la contagiosidad del linfosarcoma de Sticker. **Archivos de Zootecnia.**, v.19, n.74, p.167-212, 1970.
- 40 - PRIER, J.E.; JOHNSON, J.H. Malignancy in a canine transmissible venereal tumor. **Journal American Veterinary Medical Association**, v.145, n.11, p.1092-4, 1964.
- 41 - RICHARDSON, R.C. Canine transmissible venereal tumor. **Compendium Continuing Education Practice Veterinary**, v.3, n.11, p.951-9, 1981.
- 42 - ROGERS, K.S. Transmissible venereal tumor. **Compendium Continuing Education Practice Veterinary**, v.19, n.9, p.1036-45, 1997.

- 43 - ROGERS, K.S.; WALKER, M.A.; DILLON, H.B. Transmissible venereal tumor: a retrospective study of 29 cases. **Journal American Animal Hospital Association**, v.34, p.463-70, 1998.
- 44 - RUNNELLS, R.A.; MONLUX, W.S.; MONLUX, A.W. **Princípios de patologia veterinária. Anatomia patológica**. México: Continental, 1968. p.17-34.
- 45 - SANDUSKY, G.E.; CARLTON, W.W.; WIGHTMAN, K.A. Diagnostic immunohistochemistry of canine round cell tumors. **Veterinary Pathology**, v.24, p.495-499, 1987.
- 46 - SANTOS, J.A. **Patologia geral dos animais domésticos**. 2ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1978. p.261-3.
- 47 - SOBRAL, R.A.; TINUCCI-COSTA, M; CAMACHO, A.A. Ocorrência do tumor venéreo transmissível em cães na região de Jaboticabal, Brasil. **Ars Veterinária**, v.14, n.1, p.1-10, 1998.
- 48 - THEILEN, G.H.; MADEWELL, B.R. **Veterinary Cancer Medicine**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1979, p.171-4: Tumors of the skin.
- 49 - THRALL, D.E. Orthovoltage radiotherapy of canine transmissible venereal tumor. **Veterinary Radiology**, v.23, n.5, p.217-9, 1982.
- 50 - TINUCCI-COSTA, M. Tumor venéreo canino - um caso de localização em ouvido externo. In: ENCONTRO DE PESQUISAS VETERINÁRIAS, 14, Jaboticabal, 1992. **Resumos**. Jaboticabal: Universidade Estadual Paulista, 1992. p.128.
- 51 - TINUCCI-COSTA, M. **Utilização do fator de transferência dialisável (TFd) e RNA imune na imunoterapia de cães portadores naturais do tumor venéreo transmissível canino (TVT)**. Jaboticabal, 1994. 130p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista, UNESP.
- 52 - TINUCCI-COSTA, M. **Tumor venéreo transmissível canino: estudos imuno-histoquímicos e de transplantações xenogênicas e alogênicas**. Ribeirão Preto, 1999. 149p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, USP.
- 53 - VICENTE, W.R.R.; TONIOLLO, G.H. et al. Tumor venéreo transmissível (TVT) com metástases intra-abdominais. **Ars Veterinária**, v.3, n.2, p.223-6, 1987.
- 54 - WANG, Z.; CAO, Y.; ALBINO, A.P.; et al. Lack of HLA class I antigen expression by melanoma cells SK-Mel-33 caused by a reading frameshift in β 2-microglobulin messenger RNA. **Journal Clinical Investigation**, v.91, n.2, p.684-92, 1993.
- 55 - WITHROW, S.J.; MacEWEN, E.G. **Small animal clinical oncology**. 2.ed. Philadelphia: Saunders, 1996.
- 56 - YANG, T.J.; ROBERTS, R.S.; JONES, J.B. Quantitative study of lymphoreticular infiltration into canine transmissible venereal sarcoma. **Virchows Archives B. Cell Pathology**, v.20, p.197-204, 1976.
- 57 - YANG, T. J.; CHANDLER, J.P.; DUNNE-ANWAY, S. Growth stage dependent expression of MHC antigens on the canine transmissible venereal sarcoma. **British Journal Cancer**, v.55, p.131-4, 1987.
- 58 - YANG, T.J.; PALKER, T.J.; HARDING, M.W. Tumor size, leucocyte adherence inhibition and serum levels of tumor antigen in dogs with the canine transmissible venereal sarcoma. **Cancer Immunology Immunotherapy**, v.33, n.4, p.255-62, 1991.

