

Manejo de lomustina para el tratamiento de tumor venéreo transmisible canino (TVTc) metastásico y resistente a la Quimioterapia convencional.

Reporte de caso

Oscar David Fernández Ceballos^{1*}, Santiago Henao Villegas², Andrés Mesa Oquendo³

Resumen Ë Se presenta el caso de un canino, hembra, raza criolla, de aproximadamente 8 meses de edad, la cual presentaba una masa vaginal de gran tamaño, sangrante y maloliente.

el objetivo de la publicación es recopilar y presentar información científica actualizada sobre el estado del TVTc en Colombia, su importancia como un problema de salud pública en la población canina y demostrar la presentación de pacientes que poseen TVTc de naturaleza metastásica y de poca respuesta a la quimioterapia convencional en Colombia, se desea también generar una hipótesis de investigación respecto al uso de lomustina en el tratamiento de TVTc, fármaco que a conocimiento de los autores no ha sido reportado en el tratamiento de la neoplasia.

La paciente fue diagnosticada con Tumor Venéreo Transmisible canino (TVTc) mediante citología, histopatología e inmunohistoquímica. Además, se identificó infección concurrente por *Anaplasma sp.* y *Ehrlichia sp.* Mediante citología, métodos imagenológicos, histopatología e inmunohistoquímica se diagnosticó metástasis a nódulos linfáticos regionales. El tratamiento inicio con la administración de vincristina observándose recuperación completa a los 2 meses,

¹ Médico Veterinario Zootecnista, estudiante de la Maestría en Medicina Veterinaria de Pequeñas Especies de la Universidad CES. Grupo de Investigación en Ciencias Animales (INCA-CES). Autor para correspondencia: oscard.f.c90@gmail.com

² Médico Veterinario, Magíster en Medicina Preventiva y Phd en Bioética. Grupo de Investigación en Ciencias Animales (INCA-CES).

³ Médico Veterinario Zootecnista. Grupo de Investigación en Ciencias Animales (INCA-CES).

pasado éste tiempo el tumor crece de nuevo por lo que se inicia tratamiento con doxorubicina sin resultados favorables.

Se decidió como última opción para el manejo de la resistencia quimioterapéutica administrar lomustina. Al final de la terapia con lomustina se observó disminución completa del tejido tumoral y normalización de la anatomía vulvar de la paciente. Adicionalmente, se realizó inmunoterapia con interleuquina-2 acompañando cada terapia oncológica desde la quinta sesión con vincristina hasta la última sesión con lomustina.

Palabras clave: Doxorubicina, Interleuquina-2, Metástasis, Quimioterapia, Vincristina.

Abstract Ë an 8-month old, mixed breed canine is presented to a veterinary clinic with a large, bleeding, odorous vaginal tumor.

The objective of this publication is to compile and present updated information on the state of TVTc in Colombia, to show the importance of the disease as a public health problem for the canine population and to evidence the metastatic presentation and the resistance to conventional treatment in canine patients of the region. It is also desired to generate a research hypothesis regarding the use of lomustine in the treatment of TVTc, a drug that to the knowledge of the authors has not been reported in the treatment of the tumor.

The patient was diagnosed by cytology, histopathology and immunohistochemistry with canine transmissible venereal tumor and concurrent infection with *Anaplasma* sp. and *Ehrlichia* sp. With the help of cytology, ultrasound, radiography, histopathology and immunohistochemistry, it was diagnosed metastasis to regional lymph nodes. The treatment was realized with vincristine having complete resolution in 2 months, few months later the tumor grew again, therapy was restarted with vincristine and doxorubicine without good effects.

It was decided to start the administration of lomustine as the last resource for the treatment of the chemotherapeutic resistance, at the end of the therapy with lomustine it was observed complete regression of the tumor and normalization of

the vulvar anatomy. Simultaneously, it was used immunotherapy with interleukin-2 Since the fifth therapy with vincristine to the last therapy with lomustine.

Key words: Canine, Doxorubicin, Canine transmissible venereal tumor, Chemotherapy, Interleukin 2, Lomustine, Metastasis, Vincristine.

Introducción.

El tumor venéreo transmisible canino (TVTc), también llamado Tumor Sticker o Sarcoma Venéreo Transmisible es un tumor de células redondas venéreo contagioso que se presenta de manera natural en los perros (1). El primer reporte de la enfermedad se da en 1810 por parte del médico veterinario Delabere Blaine el cual indica la aparición de un estado ulceroso acompañado de una excrescencia fungosa en los órganos encargados de la reproducción+(2), más tarde en 1876 el médico veterinario ruso Novinsky consigue observar y reportar el patrón infeccioso+de la neoplasia (3).

El TVTc es un tumor de células redondas y aunque su origen es controvertido, mediante estudios realizados con microscopios de electrones se ha indicado un posible origen Reticuloendotelial (4) i. e Histiocítico (5. 8), por esto los diagnósticos diferenciales para el TVTc incluyen otras neoplasias de células redondas como Histiocitomas, Linfomas, Mastocitomas y Carcinomas (4,9,10)

La neoplasia afecta a cualquier canino susceptible pero se ha observado una presentación mayor en caninos callejeros o salvajes los cuales pueden tener una actividad sexual no supervisada (3), también se ha reportado en diferentes especies de la familia *canidae* como el lobo, el coyote y el chacal (11).

La infección por TVTc ocurre debido a la trasplatación de células neoplásicas viables principalmente durante el coito en donde se genera abrasión del tejido y sangrado de la mucosa genitales permitiendo el paso y unión de células neoplásicas(1). El tumor se origina desde el traspaso de células de un huésped a un hospedero y no por la transformación de las células del hospedero (5).

Estudios genéticos han permitido establecer el origen de la enfermedad hasta hace 11000 años atrás en una población antigua de caninos y su distribución a

nivel continental hace aproximadamente 500 años (12) hasta alcanzar un distribución mundial excepto en el continente antártico (3).

El sitio de presentación más común del tumor en el macho es el aspecto caudal del pene y en ocasiones el prepucio, en las hembras se observa en la unión vestíbulo vaginal y según su tamaño puede incluso protruir o deformar la vulva (9,13), si el sitio de implantación fue la mucosa genital la neoplasia crecerá a nivel de la membrana submucosa apretando el epitelio y generando ulceraciones (5)

La aparición de la neoplasia no es estricta en la mucosa genital, hábitos sociales de los caninos como lamerse, olerse o pelear permiten la aparición de TVTc extra genital (14), la cual se define como extensiones mecánicas de crecimiento o trasplatación de células neoplásicas presente en los genitales, en lugares alejados al sistema reproductivo del tumor, esta presentación no es considerada como una forma metastásica del tumor (1,15).

La aparición extra genital se puede clasificar en auto implantación cuando el canino afectado se muerde o se lame esparciendo las lesiones a lugares alejados de la zona genital o heterimplatación cuando mediante peleas y otros hábitos sociales otros caninos se contagian de la neoplasia en los genitales u otras partes del cuerpo(9)

El TVTc presenta un comportamiento de crecimiento usual el cual ha sido determinado mediante estudios de trasplatación celular experimental los cuales han permitido establecer 3 fases de crecimiento: fase de progresión, fase de mantenimiento y fase de estabilización.(15)

La fase de progresión se caracteriza por un incremento rápido del volumen tumoral y puede durar algunas semanas, la fase de estabilización presenta un crecimiento más lento del tumor y va de semanas a meses, la fase final de regresión se caracteriza por la regresión total del tumor y puede durar de 2 a 12 semanas, se ha observado que un 80% de los tumores pasan a fase de regresión en los estudios experimentales, el otro 20% no presenta una fase de regresión,

por el contrario entran a una fase de rápido crecimiento la cual puede progresar a metástasis (15).

En las neoplasias de ocurrencia natural también se han observado las 3 fases típicas de crecimiento, aunque la fase de regresión espontanea no ha sido bien documentada(15. 17) se estima que el 80% de los casos de TVTc de ocurrencia natural presentan una regresión completa del tumor en aproximadamente 6 meses, la aparición de metástasis y reaparición del tumor se ha asociado a la presentación de la neoplasia en pacientes inmunocomprometidos (15).

Se estima que los casos de metástasis solo son observados en un 5% de los pacientes afectados (9), con mayor frecuencia en los pacientes en los cuales el tumor ha persistido por más de 2 meses (6), aunque existen autores que indican que la presentación metastásica del tumor es más frecuente de lo que parece debiéndose esto a que en la mayoría de los casos de TVTc los sitios de metástasis más comunes son los nódulos linfáticos inguinales e iliacos y por lo general estos no son examinados durante la evolución de la patología (5), las lesiones metastásicas se han descrito en órganos como la piel (13,18) bazo e hígado (19), ojo (9,10), encéfalo (20), entre otros órganos (21).

En su estadio inicial el tumor se observa como nódulos de pequeño tamaño y de color que varía del rosa al rojo, con el transcurso del tiempo los nódulos se fusionan formando una masa con aspecto de coliflor, hemorrágica y friable lo que permite su fácil contaminación por bacterias (22).

Los principales signos clínicos observados en el TVTc son la aparición de pequeñas pápulas de color rojizo las cuales con el paso del tiempo aumentan de tamaño convirtiéndose en masas nodulares, multilobuladas y friables de más de 10 cm (3,4,15). La ulceración de la masa tumoral es común, y generalmente se observa acompañada de sangrado, inflamación y descarga serosanguinolenta de mal olor si el sitio de implantación está infectado (4,9).

El diagnóstico del TVTc se realiza principalmente mediante los hallazgos clínicos, la edad del paciente, lugar de origen, estado sexual y localización del tumor (3,9,14)

El diagnóstico definitivo de la patología se realiza mediante diversas ayudas diagnósticas, la citología es el procedimiento de elección para la determinación de la presencia de la neoplasia, se puede realizar mediante impresión directa sobre la masa o mediante aspiración por aguja fina (3,4,23).

La citomorfología del TVTc se compone de una abundante cantidad de células solas o en grupos, redondas u ovales, las células presentan citoplasma delimitado moderadamente basófilo, núcleo oval o redondo de tamaño variable, la cromatina puede ser desigual o granulada y presentan por lo general uno o dos nucléolos prominentes (7), la relación núcleo-citoplasma es relativamente alta (23) y el hallazgo más llamativo es la presencia de vacuolas citoplasmáticas (24).

Diversos estudios han indicado que la citomorfología del TVTc no siempre es la misma, algunos autores reportan la presencia de células con ausencia de vacuolas citoplasmáticas, células de mayor tamaño, abundante citoplasma o más ovales en relación con la morfología típica. Este tipo de morfología ha permitido clasificar el TVTc en dos tipos, el primero llamado TVTc linfocítico y es el que presenta una citomorfología clásica, el segundo se clasificó como TVTc plasmocítico y es el que corresponde a cambios marcados en la citomorfología células; a este tipo se le atribuye una mayor agresividad comparado al tipo linfocítico (25. 27), las diferencias morfológicas también han sido evidenciadas en estudios in vitro (28)

Se ha observado una mayor prevalencia de metástasis y recurrencia de la neoplasia en casos de TVTc con citologías clasificadas como TVTc plasmocítico o de presentación mixta (23)

La evidencia de la existencia de 2 tipos de TVTc ha sido demostrada mediante análisis de ADN en donde se observaron diferencias en la secuencia entre tumores, indicando que la presentación ancestral en algún momento contó con

una división que permitió la parición de 2 sub clases y que ambas han sido igualmente distribuidas a nivel mundial (29)

La histopatología es otro método diagnostico el cual permite la identificación de la neoplasia, en las muestras histopatológicas de TVTc por lo general se observan abundante células redondas solas o en grupos, redondas u ovals las cuales presenta un núcleo de tamaño variable las células presentan anisocitosis, hiperchromasia y un citoplasma ligeramente basófilo, se observa también la presencia de cromatina desigual además se observan fibras finas de colágeno rodeando los grupos de células (7), la histopatología no es el método preferido para la identificación de TVTc debido a que a diferencia de la citología es un método más costoso, es invasivo y los procesos sufridos por el tejido al ser fijados en formol generan una alta distorsión celular, además la evaluación histológica de las células de TVTc no permiten su diferenciación específica con otros tumores de células redondas (4,9,18). Histopatológicamente las células de TVTc son similares a células de Linfosarcoma, Mastocitomas poco diferenciados, Melanomas Melanocíticos, Carcinomas poco diferenciados y otras neoplasias de células redondas (30).

La inmunohistoquímica es un método diagnostico que ha ganado popularidad en la identificación de diversas neoplasias en los últimos años, la técnica histológica utiliza anticuerpos monoclonales y policlonales para determinar la distribución de un antígeno específico en un tejido. La técnica es ampliamente usada en el diagnóstico de diversas neoplasias debido a que estas tienen la capacidad de expresar antígenos específicos que pueden ser localizados mediante las diversas tinciones (31).

La técnica además en el área de oncología ha permitido a los especialistas indicar pronósticos para las neoplasias evaluada, revelar el origen histológico exacto de algunos tumores, predecir la respuesta de la terapia antineoplásica, entre otros (31).

Para el diagnostico de TVTc mediante inmunohistoquímica se requiere de un panel de diversos anticuerpos debido a que no existen protocolos específicos para

esta neoplasia (8). Dicho panel incluye la utilización de anticuerpos contra vimentina, lisozima, -1-antitripsina, proteína fibrilar ácida glial, queratina y citoqueratina, proteína S-100 y marcadores musculares (30). La neoplasia presenta tinción positiva con anticuerpos contra vimentina, lisozima, -1-antitripsina y proteína fibrilar ácida glial y no presenta tinción contra queratinas, proteína S-100 y marcadores musculares.(3)

La inmunohistoquímica para TVTc muestra características de tinción para células histiocíticas por lo que la diferenciación entre el TVTc y otras células de origen histiocítico debe realizarse teniendo en cuenta las pruebas citológicas, histopatológicas y los hallazgos clínicos observados en el paciente (3,8) características como la presencia de vacuolas claras de diferentes tamaños en las células neoplásicas de TVTc permiten la diferenciación de esta neoplasia con otras neoplasias de células redondas como el Histiocitoma el cual raramente presenta vacuolización, los linfosarcomas los cuales presentan vacuolas de pequeño tamaño y los Mastocitomas que aunque presentan vacuolas también presentan gránulos distintivos en su citoplasma (32)

Durante varias décadas se han aplicado diversos tratamientos para manejo de TVTc incluyendo el manejo de cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y sus combinaciones (3), el tratamiento quirúrgico ha sido aplicado desde el último siglo (4) con muy poca eficacia y una alta tasa de recurrencia tumoral influenciada por la localización y extensión de la lesión además de la trasplante celular generada del sitio de la lesión a la herida quirúrgica, solo se recomienda la realización de cirugía en pacientes que presenten una masa solitaria, pequeña, de fácil acceso y sin signos invasivos y mediante la aplicación de electro o criocirugía las cuales han tenido una mejor aplicación en estas neoplasias (3).

La quimioterapia es el método de elección para el tratamiento de la neoplasia teniendo altas tasas de efectividad lo que permite la remisión completa de la neoplasia. se ha establecido mediante diferentes ensayos clínicos que los agentes antineoplásicos más recomendados son los agentes antimetabólicos, algunos de los agentes usados para el tratamiento de TVTc son: ciclofosfamida,

metotrexato, ciclofosfamida más prednisolona, vinblastina con ciclofosfamida o metotrexato, vincristina, vincristina con doxorubicina y ciclofosfamida con metotrexato y vincristina (3).

La vincristina ha sido catalogada como la terapia de elección para el manejo de TVTc (33), se ha indicado que su eficacia aumenta cuando es utilizada como único agente antineoplásico y no realizando un manejo combinado con otros quimioterapéuticos (4,34), su mecanismo de acción se basa en la unión a proteínas micro tubulares en el huso mitótico lo cual previene la división celular durante la metafase del ciclo celular además interviene sobre el metabolismo de los aminoácidos inhibiendo la utilización del ácido glutámico y evitando la síntesis de purina, el ciclo del ácido cítrico y la formación de la urea (34).

La dosis recomendada para el manejo de TVTc es de 0.25 a 0.5 Mg/M^2 (dosis máxima de 1 Mg/M^2) vía intravenosa una vez a la semana por 4-6 semanas (3,34) o hasta dos semanas después de la resolución del tumor (3).

Aunque el agente es el tratamiento de elección, los tiempos de tratamiento con el agente pueden variar, algunos autores indican que masas de gran tamaño, pacientes con edades avanzadas o el tratamiento durante meses calurosos y lluviosos pueden retardar el éxito de la terapia con vincristina (35) además es común la presentación de efectos secundarios como anorexia, depresión, mielodepresión, efectos neurológicos, aumento de enzimas hepáticas, alopecia y signos neurológicos en los pacientes tratados con vincristina (3,34)

La doxorubicina es un agente quimioterapéutico el cual inhibe la síntesis de ADN, ARN y la síntesis de proteínas (34), su aplicación ha sido enfocada en el tratamiento de TVTc resistente a la vincristina siendo el tratamiento de elección para este tipo de masas (36)

La doxorubicina también ha sido usada ampliamente en el manejo quimioterapéutico de TVTc, su manejo ha estado enfocado en el tratamiento de TVTc que presenten resistencia al tratamiento con vincristina siendo el tratamiento de elección para este tipo de masas.

La dosis recomendada de doxorubicina para el manejo de TVTc a 30 Mg/M^2 cada 21 días por 2 -3 ciclos (37) con un máximo de dosis acumulativa de 240 Mg/M^2 (34). Su administración es intravenosa obligatoria ya que no presenta absorción a nivel del tracto gastrointestinal y es altamente irritante a los tejidos cuando se administra vía subcutánea o intramuscular, Sus efectos citotóxicos son mayores en células cardíacas seguido por melanomas, sarcomas, células musculares normales y fibroblastos de la piel, aunque otras células de rápido crecimiento como la medula ósea, el folículo piloso y la mucosa gastrointestinal también pueden afectarse por sus efectos (34).

Sus principales efectos adversos son la supresión de la medula ósea, toxicidad cardíaca, alopecia, signos de gastroenteritis como vómito, diarreas y estomatitis. En algunas ocasiones se han observado reacciones de hipersensibilidad por lo cual se recomienda el uso de difenhidramina y dexametasona antes de su aplicación (34).

Luego del tratamiento quimioterapéutico con el uso de vincristina y doxorubicina se han observado pacientes en los cuales persisten masas de pequeño tamaño las cuales no presentan apariencia de TVTc, en estos casos los autores recomiendan retirar quirúrgicamente las masas y realizar nuevas pruebas histopatológicas e inmunohistoquímicas para determinar su origen (36).

La lomustina es un agente antineoplásico de amplio uso en neoplasias del sistema nervioso central, neoplasias derivadas de mastocitos, sarcomas histiocíticos o como un agente de recate en el caso de la presentación de linfomas, su mecanismo de acción aún no está aclarado por completo, pero se cree que actúa como un agente alquilante involucrando también mecanismos como la carbamylación y la modificación de proteínas celulares; su efecto principal es la inhibición de la síntesis de ADN y ARN (34).

El protocolo recomendado para el manejo de lomustina para diferentes neoplasias se presenta a una dosis de 50 a 90 Mg/M^2 cada 2 a 6 semanas vía oral, Los efectos adversos más comunes con su uso son la aparición de anemia, trombocitopenia, leucopenia, y hepatotoxicidad los cuales pueden observarse de 1

a 6 semanas después del inicio del tratamiento. Los pacientes tratados con lomustina deben ser monitoreados antes de cada tratamiento para evaluar los valores de la línea roja y la línea blanca; pacientes que presenten un valor menor a 200.000 plaquetas por microlitro deben parar el tratamiento hasta resolver la trombocitopenia, la funcionalidad hepática de los pacientes bajo tratamiento debe ser evaluada antes del inicio del tratamiento y cada 3-4 semanas (34).

La lomustina no ha sido reportada aun en el manejo de TVTc aunque se observó una buena cantidad de reportes en las que indican este tipo de medicamento como la terapia de elección para tumores de células redondas como el Sarcoma Histiocítico (38), el Histiocitoma Cutáneo (39), y el Mastocitoma (40).

Durante las últimas décadas se han buscado tratamientos alternativos a la quimioterapia con los pacientes de TVTc, la radioterapia es una alternativa que ha demostrado tener excelentes resultados para el tratamiento de la neoplasia (3), sin embargo la radioterapia requiere personal altamente capacitado, equipo especializado de alto costo y la necesidad de la inmovilización química del paciente durante la realización de la terapia por lo que su uso se recomienda en casos de reaparición del tumor o en casos en los que las demás terapias no brinden una resolución de la neoplasia (3,41).

Las dosis recomendadas de radiación varían de 1500 a 2500 rads dependiendo de la cronicidad y la extensión de la lesión las cuales son divididas en sesiones de 400-500 rads por un periodo de 2 semanas o una sola dosis de 1000 rads la cual si no es curativa puede ser repetida sin riesgos de 1 a 4 veces. La radioterapia utilizada de manera intensiva puede llevar a leucopenias e inmunosupresión fatal (3).

La inmunoterapia para TVTc es otro tipo de terapia alternativa la cual ha estado en la mira de los investigadores, las aproximaciones clásicas en el tratamiento de TVTc se realizaban mediante el uso de suero y sangre entera de pacientes recuperados para permitir la transferencia de inmunidad pasiva, homogenados de la neoplasia como una vacuna autóloga o el uso de toxinas bacterianas para la generar una inmunización activa (4).

En la actualidad los investigadores se han centrado en utilizar interleucinas y agentes virales para la estimulación de la inmunidad celular activa (3), un ejemplo es la utilización de interleuquina-2 (IL-2) para el tratamiento del TVTc con excelentes resultados en los estudios realizados (42,43), ejemplos de esto fue la utilización de la vacuna contra la tuberculosis mediante la cual se observó aumento en la rapidez de regresión del tumor (44) o el uso de vacunas de parvovirus canino modificado en donde se observó que si se aplicaba la vacuna el mismo día de la exposición al tumor se podía prevenir la trasplatación del mismo (3).

La interleuquina-2 humana es un polipéptido glicosilado producido de manera autocrina y paracrina principalmente por células T activadas y líneas de natural killers, la IL-2 transmite señales activadoras o mitogenicas a las células que posean receptores para esta y las cuales también pertenecen a líneas de células T y natural killers (45), su uso en diversas investigaciones ha permitido evidenciar la supresión o regresión de diversos tumores tanto en humanos como en animales mediante la activación de diversos componentes del sistema inmunológico (42,43,45).

En la región el uso de inmunoterapia se ha fundamentado en la utilización de homeoterapeúticos y hemo vacunas para la activación del sistema inmunológico y consecuente reducción del TVTVC (46), sin embargo en los últimos años se ha determinado la utilización de nuevas formas de inmunoterapia como es el caso de la utilización de ácido yatreñico más caseína en donde se observó una efectividad del 82.3 % en el tratamiento de TVTc a diferencia de la efectividad media de las hemovacunas que fue del 63.3% (47)

En los últimos años se han generado diversas investigaciones sugiriendo nuevas terapias que pueden ser aplicadas para el TVTc, vilensky *et al.* Evaluó en modelos murinos la utilización de terapia fotodinámica con objetivo vascular la cual es un tipo de terapia antineoplásica en la cual se localiza la acción del fármaco mediante un control realizado por luz, la iluminación del fármaco sensibilizador en el tumor genera un aumento de especies reactivas de oxígeno citotóxicas las cuales son

capaces de destruir componentes celulares para así inducir la muerte de la célula neoplásica y la necrosis de la misma sin afectar el tejido adyacente. (48).

Vilensky *et al.* utilizó en la terapia fotodinámica un pigmento fotosintético derivado de bacterioclorofilas llamado Pd-bacteriopheophorbide (WST09) y concluyó que mediante esta terapia se podía realizar un tratamiento efectivo en 1 sesión para TVTc comparado con el tratamiento convencional de 6 sesiones de quimioterapia, además de mostrar efectos secundarios mínimos en el tejido adyacente (48).

Otros estudios se han enfocado en mejorar la terapia quimioterapéutica mediante la utilización de nuevas formas farmacológicas o nuevas presentación de medicamentos ya existentes, es el caso de la doxorrubicina liposomal pegilada la cual es una nueva formulación de doxorrubicina que posee los mismos mecanismos moleculares pero presenta diferencias marcadas en cuanto a su eficacia y toxicidad debido a una diferencia en la farmacocinética del producto, bajo esta presentación se ha observado menores efectos tóxicos a nivel cardíaco y mieloproliferativo (49),

Stettner *et al.* Demostró que esta nueva presentación farmacológica presenta una remisión del 80% con solo una aplicación del medicamento en un modelo murino infectado con células de TVTc lo cual supone un mejor efecto farmacológico de este agente vs la doxorrubicina convencional en caninos (49).

La problemática del TVTc en la región colombiana es evidente para muchos médicos veterinarios de la región, pero las publicaciones sobre el tema son escasas debiéndose esto a que la enfermedad es tratada como una patología de poca importancia en el medio, de fácil resolución o un tema poco interesante para su publicación.

Sin embargo, la realidad no puede ser más contraria a este pensamiento, Colombia se caracteriza por tener una alta población de caninos callejeros lo que supone una alta presentación del tumor en la región al no haber un control poblacional adecuado convirtiéndose en una problemática de salud pública para la fauna doméstica y callejera de la región.

Villa *et al.* recopilaron información sobre el estado epidemiológico y la distribución de la neoplasia en el país; en su estudio, mediante una encuesta a nivel nacional determino la presencia de 1135 casos evaluados por médicos veterinarios, los hallazgos en su estudio indican que la prevalencia de TVTc en Colombia es de 0.01%. mediante la encuesta se observó una alta tasa de presentación de casos en lugares con poca población humana (50).

Esto sumado a otros reportes realizados en facultades de medicina veterinaria de la región como la Universidad de la Salle en Bogotá en donde se determinó que le TVTc represento el 14% de las neoplasias encontradas en el sistema reproductor de los caninos evaluados en el laboratorio de histopatología en el periodo de 2008 a 2013 (51) y de la Universidad de Antioquia en donde se evaluaron 56 casos de TVTc en su laboratorio de patología animal en el periodo comprendido entre 1996 a 2009 (52) determinando la problemática de la patología en la región.

Los profesionales consultados por Villa *et al.* indicaron también que los animales infectados también presentaban infecciones concomitantes por ectoparásitos, hemoparásitos como *Babesia sp.* y *Ehrlichia sp.*, y endoparásitos, otros casos fueron reportados en pacientes con signos de malnutrición y condiciones de abandono (50).

En cuanto al comportamiento biológico de la enfermedad la mayoría de los veterinarios consultados indicaron que no observaron regresión espontanea del tumor y ninguno reporto la presencia de metástasis en los casos evaluados. El 59% de los profesionales solo necesito del uso de vincristina como único agente quimioterapéutico obteniendo excelentes resultados entre 2 y 8 aplicaciones, una menor proporción de profesionales indicaron haber usado la combinación de vincristina más cirugía y solo uno reporto el uso de doxiciclina, ninguno de los encuestados reportó el uso de lomustina para el manejo del TVTc (50).

Diversos investigadores han reportado la presentación de TVTc en la región, ya sea de presentación genital (53), como extra genital (54,55). Aun así los reportes de TVTc son escasos en la literatura científica generada en Colombia y son más escasos aun los reportes de presentaciones metastásicas (6), además cabe

destacar que en todos los casos publicados el único tratamiento quimioterapéutico fue la utilización de vincristina. Sólo Sánchez Rojas *et al.* reportaron signos clínicos de resistencia de TVTc el cual fue manejado duplicando la dosis de vincristina por 3 semanas (54).

El objetivo de la publicación es informar mediante un reporte de caso clínico la presencia de tumor venéreo transmisible de presentación metastásica y con poca respuesta a la terapia quimioterapéutica convencional en un canino hembra de la región. Exponiendo así la existencia de la presentación metastásica de la enfermedad y la multiresistencia a los quimioterapéuticos usados comúnmente en el tratamiento del tumor en pacientes de la región y de esta manera aportar información científica a la escasa presentación de este tipo de reportes en el medio veterinario colombiano.

También mediante la publicación se plantea el tratamiento quimioterapéutico con lomustina como una opción eficaz para el manejo del tumor venéreo transmisible canino de poca respuesta a la quimioterapia convencional, esto como una opción menos costosa para el tratamiento de este tipo de tumores que en muchos casos podrían terminar en la eutanasia del paciente, esto debido a los riesgos y altos costos que generan otros tratamientos alternativos como la cirugía, la crioterapia y la radioterapia (56) y de esta manera generar una hipótesis de investigación sobre su uso en este tipo de tumores.

Evaluación del paciente.

Anamnesis: la paciente ingresa a la Clínica Veterinaria San Lucas ubicada en la ciudad de Medellín (Colombia) el día 12 de noviembre de 2016, la responsable indica que el animal fue rescatado en la ciudad de Montería (Córdoba) 8 días antes, en donde fue diagnosticada con tumor venéreo transmisible (TVTc) sólo por observación médica, no se le realizaron exámenes diagnósticos en el momento y no se le inició ningún tipo de medicación. La responsable de la paciente indica no poseer registro del plan obligatorio de salud, al ser una perra rescatada.

La paciente ingresa a la clínica con una masa lobulada de gran tamaño a nivel vaginal que deforma la anatomía genital, la cual presenta secreción serosanguinolenta y mal olor. Además de lo anterior, presenta claudicación evidente en miembros posteriores, decaimiento marcado, y lesiones cutáneas a nivel de miembro posterior izquierdo, abdomen y región escapular izquierda, con signos de infección.

Examen clínico

Paciente dócil, edad aproximada 6 meses, peso 8 kg, condición corporal 2/5 (1-5), frecuencia cardíaca 120 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 28 respiraciones por minuto, pulso fuerte, irregular, mucosas rosadas y secas, tiempo de llenado capilar 2 segundos, pliegue cutáneo 2 segundos, temperatura 39.9 °C, dolor a la palpación abdominal moderado en la región epigástrica y severo en la región hipogástrica.

No se observan anormalidades a nivel del sistema respiratorio, digestivo, nervioso, ocular y auditivo. Se observa linfadenomegalia inguinal derecha con marcado dolor a la palpación, a nivel genitourinario se encontró hiperplasia vaginal de gran tamaño, la cual presentaba dolor a la manipulación y descarga serosanguinolenta de mal olor (**ver figura 1.**). En el sistema tegumentario se observaron lesiones con secreción purulenta en el miembro posterior izquierdo, abdomen y región escapular. A nivel del sistema musculoesquelético se encontró claudicación 2/5 en miembros posteriores.



Figura 1. Masa vaginal sangrante y de mal olor.

Se tenían como diagnósticos diferenciales la presencia de hemoparásitos, considerando el origen geográfico de la canina, región caracterizada por un alto índice de presentación de estas patologías y tumor venéreo transmisible por el tamaño y características de la masa. Adicionalmente se presume que el animal fue sometido a maltrato físico, teniendo en cuenta las heridas a nivel cutáneo.

Ayudas diagnosticas

Hemoleucograma completo inicial: se observó anemia microcítica hipocromica marcada con un hematocrito (HTO) de 18.56%, hemoglobina de 5.8 g/dL, eritrocitos $3.17 \times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$, volumen corpuscular medio (V.C.M) 59 femtolitros (fL) hemoglobina corpuscular media (H.C.M) 18.2 picogramos (pg). Se evidenció trombocitopenia marcada con un recuento plaquetario de $13 \times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$ y se observa también aumento marcado de proteínas plasmáticas 8.6 gr/dl.

En la línea blanca se observó leucocitosis neutrofílica marcada, leucocitos $40.13 \times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$, neutrófilos $35715 \text{ cel}/\mu\text{L}$, eosinófilos $2006 \text{ cel}/\mu\text{L}$ y monocitos $1605 \text{ cel}/\mu\text{L}$. No se realizó conteo de bandas.

En el extendido sanguíneo se evidenció policromatofilia leve, hipocromía moderada, dianocitos, cuerpos de howell jolly y microcitos. No se observaron granulaciones citotóxicas a nivel de glóbulos blancos.

El conteo plaquetario manual en lámina arrojó un valor de $80 \times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$.

Química sanguínea inicial: se realizó medición de creatinina y ALT, con valores dentro de los rangos de referencia normales.

Citología vaginal: se realizó citología vaginal por impronta directa en el tejido vulvar en la cual se observaron células redondas con citoplasmas vacuolados, con núcleos redondos, cuya cromatina nuclear estaba condensada, se observa pleomorfismo celular y mitosis aberrantes. Se notaron también escasas células plasmáticas y moderados linfocitos. Los hallazgos fueron compatibles con tumor venéreo transmisible (**figura 2.**)

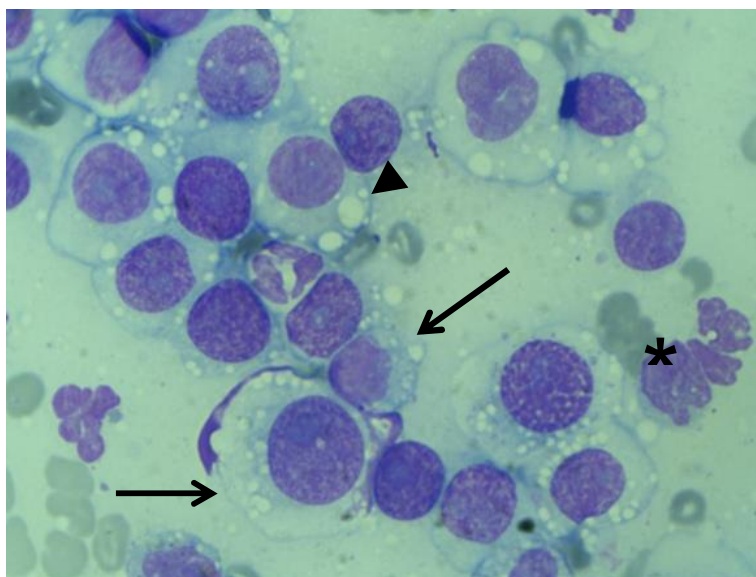


Figura 2, Citología vaginal por impronta directa. Se observan células redondeadas con núcleos redondos, Las flechas denotan anisocitosis celular, se observan

abundantes vacuolas intracitoplasmáticas (cabezas de flecha) se notan mitosis aberrantes () y polimorfismo celular (punto).*

Serología para distemper canino: se realizó serología para el virus del moquillo dando como resultado seronegatividad.

Snap IDEXX 4dx: se observaron resultados positivos para *Ehrlichia sp* y *Anaplasma sp*.

Enfoque del tratamiento

Se inició con la administración de los siguientes fármacos:

- **Antibioticoterapia:** Cefazolina (25 Mg/Kg BID IV), Metronidazol (20 Mg/Kg BID IV), Emicina (5 Mg/Kg BID IV por 28 días).
- **Aines:** Meloxicam (0.1 Mg/Kg SID IV por 5 días), Dipirona (28 Mg/Kg BID IV por 3 días).
- **Protectores gástricos:** Omeprazol (1 Mg/Kg SID IV)
- **Analgésicos:** Tramadol (3 Mg/Kg BID IV)
- **Antiparasitarios:** Dipropionato de Imidocarb (3 Mg/Kg SID SC) se realizaron 2 aplicaciones con 15 días de diferencia y con aplicación previa de atropina (0.04 Mg/Kg SC).

8 días después del manejo inicial de la paciente se realizó nuevamente un Hemoleucograma completo con química sanguínea, en donde se observó aumento de hematocrito 29%, eritrocitos: $4.36 \times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$. La anemia se definió como regenerativa con un valor de reticulocitos de $63 \times 10^9 \mu\text{L}$, normocítica, hipocromica con una hemoglobina corpuscular media de 20.4 pg. Las plaquetas se encontraron en $259 \times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$, alcanzando valores dentro del rango fisiológico normal.

En la línea blanca se observó una leucocitosis severa de $74.2 \times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$ con una neutrofilia de $62 \times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$ y desviación a la izquierda con bandemia de 5936 $\text{cel}/\mu\text{L}$. No se observó alteración de los valores de ALT y Creatinina.

Debido a estos resultados en la línea blanca se decidió realizar ecografía abdominal a la paciente para descartar piómetra concurrente. El hallazgo imagenológico fue la presencia de útero con contenido ecogénico, estructuras quísticas y tabicaciones, que dan aspecto compartimentado. Se notó aumento de vascularización uterina dando una imagen compatible con piómetra, los ovarios se estaban reactivos sin signos de quistes, se observó aumento de ecogenicidad y tamaño hepático compatible con hepatitis.

Debido a los hallazgos encontrados en el estudio ultrasonográfico se decidió realizar laparotomía exploratoria. Durante el procedimiento se notó el útero levemente reactivo al igual que los ovarios. Como hallazgo más significativo se observaron los linfonodos ilíacos con aumento marcado de tamaño. El equipo quirúrgico procedió a realizar la ovariectomía programada, tomando mediante punción por aguja fina muestras para citología de los linfonodos ilíacos y el linfonodo inguinal derecho.

La citología arrojó como resultado la observación de células redondas con citoplasmas vacuolados, núcleos redondos con cromatina condensada. Se observaron mitosis aberrantes, escasas células plasmáticas y pleomorfismo celular. El diagnóstico final fue metástasis de tumor venéreo transmisible (TVTc).
(Figura 3)

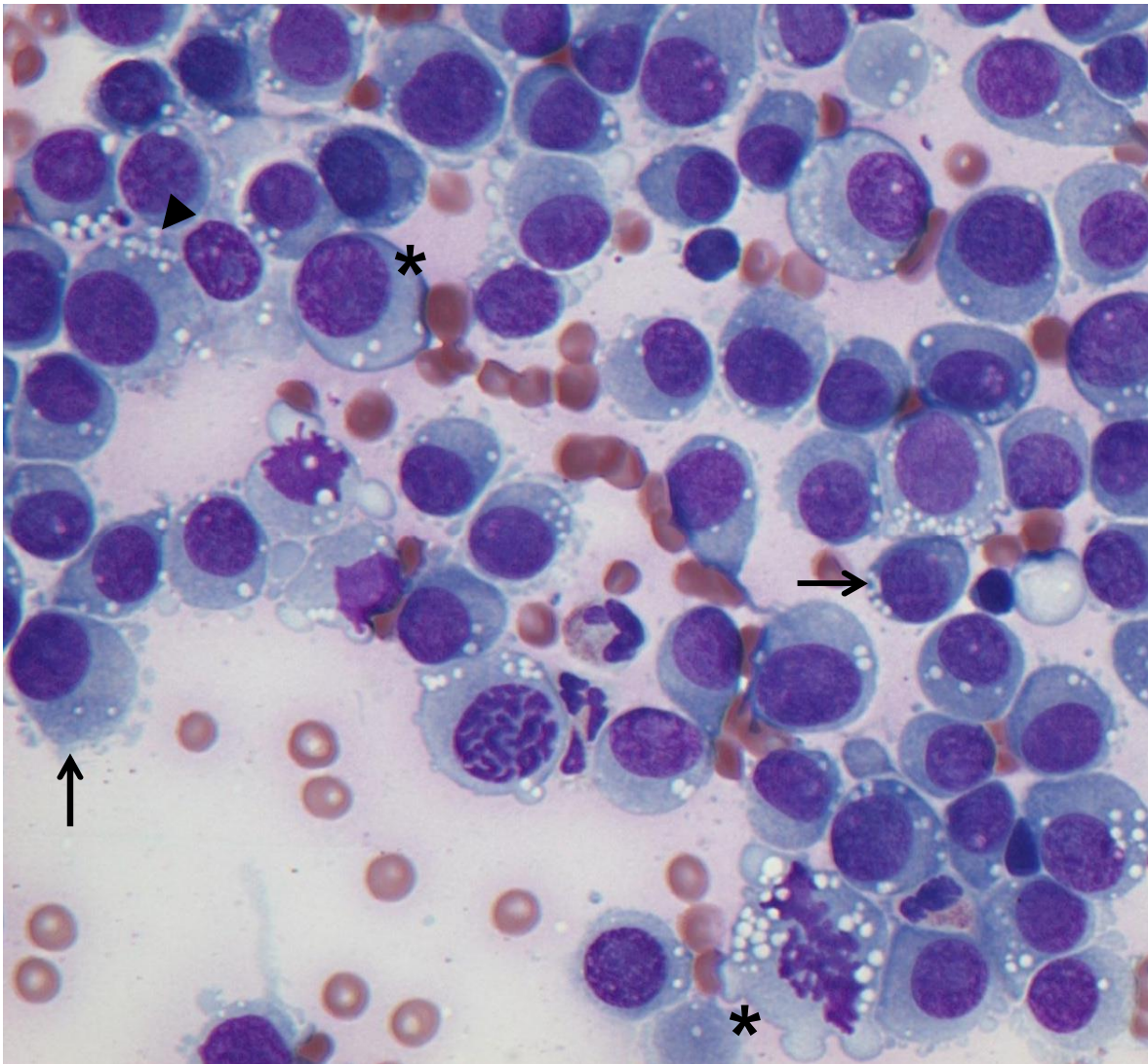


Figura 3, Citología de nódulo linfático por aspirado con aguja fina. Se observan células redondeadas y ovoides, Las flechas denotan anisocitosis celular, se observan abundantes vacuolas intracitoplasmáticas (cabezas de flecha) y pleomorfismo celular ()*

Luego de la cirugía la paciente se recuperó adecuadamente. En los días siguientes, al realizar un monitoreo oncológico se determinó la presencia de TVTc de presentación metastásica, por lo que se decidió iniciar una terapia con vincristina (6 mg/mt² cada 8 días por 8 sesiones inicialmente).

Durante las siguientes semanas la paciente presentó mejoría en su condición física, alimentándose con voracidad, orinando y defecando sin anormalidades

aparentes. Las masas vaginales e inguinales presentaron una disminución marcada de su tamaño, sin embargo, la vaginal continuaba con sangrado moderado (**ver figura 4**). A partir del cuarto ciclo con vincristina se intensificó la terapia oncológica anexando interleuquina-2 al tratamiento 1 ml vía subcutánea durante cada ciclo siguiente.



Figura 4. Disminución de tamaño de masa vaginal.

La paciente presentó recuperación total al cabo de 2 meses de tratamiento en los cuales se observó regresión completa del tumor vaginal y de la metástasis a nivel inguinal, se realizó ecografía abdominal en donde no se observaron anomalías por lo que la paciente se dio de alta al finalizar el tratamiento oncológico.

Dos meses después del alta clínica la paciente ingresa nuevamente a consulta debido a que presentaba picos febriles constantes, dolor abdominal marcado, linfadenomegalia inguinal bilateral y nuevamente la masa a nivel vaginal estaba aumentando de tamaño y presentaba sangrado moderado. Se observó también dolor marcado a la manipulación de la región coxofemoral. El equipo médico instauró tratamiento sintomático a la paciente y realiza una serie de paraclínicos.

El Hemoleucograma de la paciente no arrojó anomalías a nivel de la línea roja, en la línea blanca se observó una leucocitosis neutrofílica marcada con desviación a la izquierda concurrente con una linfocitosis marcada.

A nivel de la química sanguínea se observó un aumento leve de fosfatasa alcalina la cual fue atribuida a el manejo de corticoides.

Se tomaron como diagnósticos presuntivos una reaparición del TVTc y su metástasis, cistitis bacteriana y displasia de cadera. Según los diferenciales se realizó una serie de paraclínicos para confirmarlos.

Se efectuó ecografía de abdomen en donde se observó severa reacción linfonodular con marcados signos seniles en linfonodos iliacos medios, no se observaron otros linfonodos reactivos. Los hallazgos fueron compatibles con linfadenopatía ilíaca severa con signos de malignidad la cual se le atribuyó nuevamente a la metástasis generada por el tumor **(ver figura 5)**.



Figura 5. Ultrasonografía de linfonodos iliacos.

Teniendo en cuenta estos hallazgos y temiendo la aparición de nuevos signos de metástasis se le realizaron placas radiográficas de tórax y cadera a la paciente en vistas lateral derecha e izquierda y ventro dorsal en donde se observó aumento de radio opacidad ventral a los cuerpos vertebrales L5-S1 compatible con linfonodos

reactivos, no se observaron alteraciones osteológicas ni signos de metástasis a nivel pulmonar, estos hallazgos permitieron determinar que el dolor de la región coxofemoral se debía a la compresión generada por los linfonodos iliacos medios sobre las estructuras circundantes (**ver figura 6**).

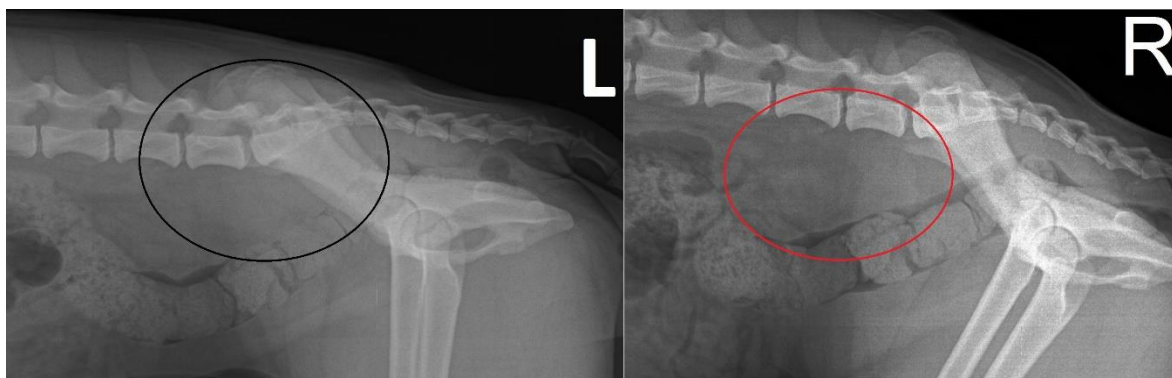


Figura 6. Radiografía lateral izquierda y derecha en donde se observa aumento de radio opacidad ventral a los cuerpos vertebrales L5-S1 compatible con linfonodos reactivos.

El especialista en oncología en base a los hallazgos de laboratorio y los hallazgos imagenológicos indica la escisión quirúrgica de los nódulos linfáticos inguinales e iliacos, el equipo quirúrgico se reunió y evaluó los riesgos del procedimiento, teniendo en cuenta los riesgos quirúrgicos que generaría la escisión de los linfonodos iliacos medios en la paciente el equipo quirúrgico sólo indicó la escisión de los linfonodos inguinales y la biopsia de la masa vaginal, junto con el especialista en oncología se llega al consenso de iniciar una nueva terapia quimioterapéutica basada en la utilización doxorubicina en 4 ciclos cada 21 días a una dosis de 30 mg/mt² vía intravenosa luego de la recuperación quirúrgica y con previo hemoleucograma, química sanguínea con énfasis en función hepática y revisión por cardiología para descartar anomalías cardíacas que se pudieran haber exacerbado con la aplicación de la doxorubicina.

Los nódulos inguinales y las biopsias del tejido vaginal se enviaron a histopatología en donde se observó en el tejido vaginal un proceso neoplásico de

células redondas de origen mesenquimal el cual formaba conglomerados en el estroma de colágeno de la submucosa, las células presentaban anisocitosis moderada y pleomorfismo celular con forma redondeada bien diferenciada, escaso citoplasma de tono eosinofílico que en algunas células presentaban vacuolas en su interior, el núcleo presentaba anisocariosis moderada y pleomorfismo nuclear predominando las formas redondeadas, ovaladas y poliédricas, cromatina fina, punteada y normocrómica con un nucléolo pequeño en posición variable. El recuento mitótico fue de 7 figuras en 10 campos de 400X, los bordes quirúrgicos se observaron comprometidos y había presencia de las células en la luz de los vasos sanguíneos. **(Figura 7)**. El tejido de los linfonodos inguinales presentaba evidencias de metástasis asociado al proceso neoplásico descrito en el tejido vaginal, las células infiltraban los senos medulares, subscapulares y corticales.

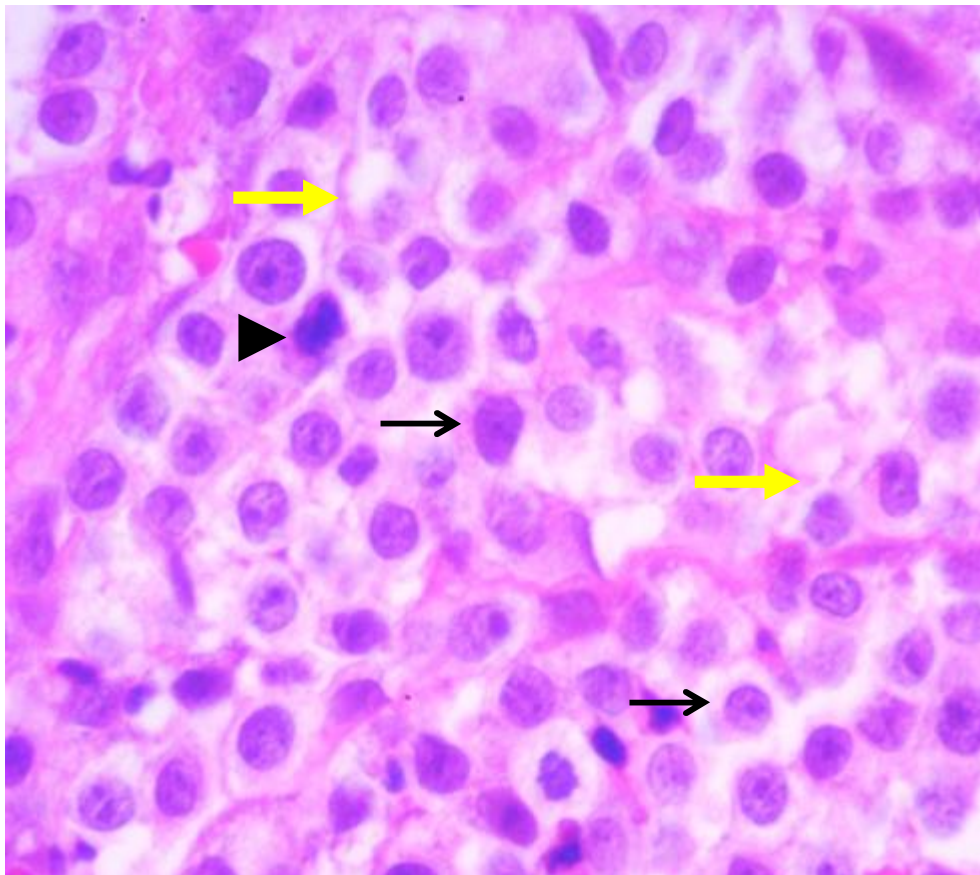


Figura 7. Histopatología del tejido con tinción hematoxilina-eosina en campo de 40X, se notó un componente celular de células redondas, con bordes

parcialmente delimitados, con moderada anisocitosis (flecha negra) y leve pleomorfismo celular (punto), con formas redondeadas a ovaladas y escasas poliédricas, relación núcleo/citoplasma 40/60, citoplasma de tono eosinofílico claro, observándose espacios amplios claros intracitoplasmáticos de forma vacuolar (flecha amarilla), núcleo en posición variable, con leve anisocariosis (punto rojo) y leve pleomorfismo nuclear con formas redondeadas a ovalas, se observan algunas mitosis (punta de flecha), cromatina fina punteada normocrómica y nucléolo evidente en posición variable.

Teniendo en base los hallazgos histopatológicos, citológicos y la presentación clínica de la paciente el especialista en oncología indicó que se trataba de un tumor venéreo transmisible canino (TVTc) de tipo plasmocítico, metastásico y de poca respuesta a la quimioterapia convencional.

La paciente inició la medicación con doxorubicina con aplicación conjunta de 1 ml de interleuquina-2 vía subcutánea en cada ciclo, al final de la terapia se observó poca disminución del tamaño de la masa vaginal, aunque por ecografía se notaron linfonodos iliacos medios de tamaño normal sin signos de infiltración o alteración de su ecotextura.

La poca disminución del tamaño de la masa vaginal indicó una pobre respuesta a la terapia con doxorubicina la cual es la terapia de elección para TVTc resistente a vincristina, el especialista en oncología decidió realizar un nuevo manejo quimioterapéutico con Lomustina a una dosis de 60 mg/m^2 por 4 ciclos cada 21 días por vía oral con aplicación conjunta de 1 ml de interleuquina-2 vía subcutánea en cada ciclo y realización de Hemoleucograma 2 días antes de cada ciclo como última opción terapéutica para la paciente.

Después del tercer ciclo de Lomustina la paciente ingresa a consulta debido a que presentaba picos febriles, se notaba pálida, decaída e inapetente, se realizó un hemoleucograma de control con química sanguínea en donde se observó anemia normocítica-hipocromica leve regenerativa con presencia de 2% de reticulocitos, leucocitosis neutrofílica sin desviación a la izquierda leve y trombocitopenia

marcada con plaquetas en $101 \times 10^3 \text{Cels}/\mu\text{L}$, no se observaron alteraciones en la química sanguínea. Teniendo en cuenta estos hallazgos el especialista en oncología decidió suspender la terapia con lomustina por 4 semanas al cabo de las cuales se realizó un nuevo Hemoleucograma y química sanguínea en donde no se observaron alteraciones.

La paciente terminó su último ciclo de lomustina oral e interleuquina-2 sin complicaciones, se observó reducción total de la masa vaginal y normalización de la anatomía genital (**ver figura 8**).



Figura 8. Estado final de la paciente.

Para apoyar el diagnóstico de TVTc se realizó inmunohistoquímica a las muestras de histopatológicas de la paciente en las cuales se utilizaron anticuerpos contra - 1-antitripsina, proteína fibrilar ácida glial y vimentina. Los resultados de la inmunohistoquímica indicaron tinción positiva con todos los anticuerpos utilizados. Aunque la inmunohistoquímica no permite establecer un diagnóstico definitivo de TVTc, se debe indicar que si permite determinar el origen histiocítico de las células lo cual apoya el diagnóstico de TVTc (**ver figura 9**).

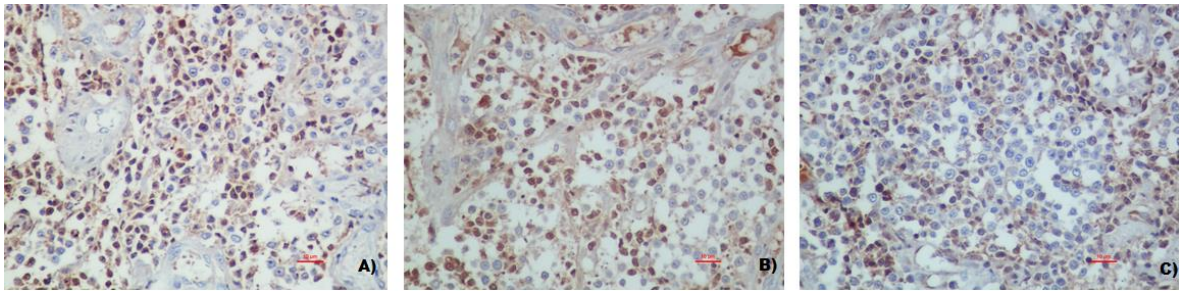


Figura 9. Placas histopatológicas en 400x a las cuales se les realizó inmunohistoquímica con anticuerpos para A) α -1-antitripsin, B) Proteína fibrilar acida glial y C) Vimentina permitiendo determinar el origen histiocítico de la neoplasia.

Discusión.

El Tumor Venéreo Transmisible Canino (TVTc) es una patología presente a nivel mundial y de alta importancia como problema de salud pública tanto en la región como en el mundo. La neoplasia es de fácil diagnóstico mediante citología y los hallazgos clínicos del paciente, otras ayudas diagnósticas como la histopatología y la inmunohistoquímica ayudan a su evaluación, pero no permiten su identificación por lo que mediante estos se puede confundir con otras neoplasias de origen histiocítico.

Los diagnósticos diferenciales para el TVTc de la paciente incluyeron otras neoplasias de células redondas como el Histiocitoma, Linfoma, Mastocitoma altamente indiferenciado y el Carcinoma, en el caso de la paciente se realizaron diversas pruebas citológicas, histopatología e inmunohistoquímica para permitir una adecuada identificación de la neoplasia, sin embargo los autores concuerdan con la literatura científica consultada la cual indica que el diagnóstico del TVTc se basa principalmente en los hallazgos clínicos, la edad del paciente, lugar de origen, estado sexual y localización del tumor (3,9,14) junto con la citología (3,4,23), esto debido a que la histopatología y la inmunohistoquímica no permiten una identificación exacta de la patología aunque si permiten clasificar la neoplasia según sus características histopatológicas y su reactividad a diferentes

anticuerpos permitiendo clasificar la neoplasia como un tumor de origen histiocítico (3,4,8,9,18).

Aunque el TVTc presenta un comportamiento biológico determinado y una fácil recuperación mediante el uso de diversas terapias como la quimioterapia y la inmunoterapia, la presentación de casos metastásicos o de poca respuesta a la quimioterapia y terapias alternativas es cada vez es más común alrededor del mundo.

En Colombia los reportes sobre TVTc son escasos y más aún son los reportes sobre la presentación metastásica del tumor o de poca respuesta a la quimioterapia convencional, sin embargo, la presentación de la enfermedad es habitual en la región convirtiéndola en un tópico importante para la salud pública de la fauna canina callejera y doméstica del país. La falta de publicaciones en la región puede deberse a la creencia de los profesionales de que se trata de una patología de poca importancia en el medio, a que es una patología de fácil resolución o a que se trata de un tema poco interesante para su publicación.

diversos autores indican que la presentación metastásica del tumor es más frecuente de lo que parece debido a que en la mayoría de los casos de TVTc los sitios de metástasis más comunes son los nódulos linfáticos inguinales e ilíacos y por lo general estos no son examinados durante la evolución de la patología (5). Se estima que los casos de metástasis solo son observados en un 5% de los pacientes afectados (9), y son más frecuentes en pacientes en los cuales el tumor ha persistido por más de 2 meses (6) o en pacientes inmunocomprometidos(15) como fue el caso de la paciente expuesta la cual al momento de su llegada a la clínica veterinaria se notó inmunocomprometida además de presentar coinfección por hemoparásitos.

El diagnóstico de metástasis en la paciente fue realizado inicialmente mediante la citología por aspirado con aguja fina del nódulo inguinal afectado, posteriormente

la histopatología y la inmunohistoquímica confirmaron la presencia de las células neoplásicas de origen histiocítico en el nódulo afectado.

El presente caso evidencia la presentación de TVTc genital de características agresivas, de poca respuesta a la quimioterapia convencional y de presentación metastásica a linfonodos regionales en un canino hembra proveniente de la ciudad de Montería (Córdoba), diagnosticada mediante múltiples citologías, histopatología e inmunohistoquímica; la cual tuvo excelente respuesta a la utilización de lomustina como alternativa quimioterapéutica para la quimioresistencia.

La lomustina es un agente antineoplásico de amplio uso en diversas neoplasias de origen histiocítico, su mecanismo de acción aún no está bien dilucidado pero se ha hipotetizado que actúa como un agente alquilante involucrando mecanismos como la carbamilación y la modificación de proteínas celulares y de esta manera inhibiendo la síntesis de ADN y ARN (34). El protocolo recomendado para su uso en diferentes neoplasias se basa en una dosis de 50 a 90 Mg/M² cada 2 a 6 semanas vía oral.

Los efectos adversos más comunes con su uso son la aparición de anemia, trombocitopenia, leucopenia, y hepatotoxicidad los cuales pueden observarse de 1 a 6 semanas después del inicio del tratamiento, en el caso expuesto se observa la presencia de anemia normocítica-hipocromica leve regenerativa con presencia de 2% de reticulocitos, leucocitosis neutrofílica sin desviación a la izquierda leve y trombocitopenia marcada con plaquetas en $101 \times 10^3 \text{Cels/ } \mu\text{L}$ después del tercer ciclo de lomustina, estos hallazgos se relacionan con los efectos adversos descritos en la literatura. debido a estas alteraciones hematológicas se decidió suspender el tratamiento hasta normalizar el conteo plaquetario como es indicado en la literatura científica(34). Al finalizar el periodo de espera de 4 semanas se realizó un nuevo estudio hematológico a la paciente en el cual no se observaron anormalidades permitiendo continuar con el tratamiento hasta su finalización.

Al conocimiento de los autores y los especialistas involucrados en el caso, la lomustina no ha sido reportada como una terapia quimioterapéutica utilizada en TVTc, durante la búsqueda bibliográfica aunque no se encontraron reportes de su uso en TVTc, si se observó una buena cantidad de reportes que indican su uso como terapia de elección en diferentes tumores de origen histiocítico como el Sarcoma Histiocítico (38), el Histiocitoma Cutáneo (39), y el Mastocitoma (40). Familia celular de la cual hace parte el tumor venéreo transmisible canino. Aunque el mecanismo de acción de la lomustina no ha sido completamente dilucidado(34) se pudo extrapolar su funcionalidad en TVTc al ser una neoplasia de origen histiocítico, línea celular en la cual se ha observado un adecuado efecto quimioterapéutico por parte de la lomustina.

Conclusiones.

La presentación de este reporte de caso expone la administración de Lomustina como una alternativa efectiva para el tratamiento de TVTc de presentación metastásica o de poca respuesta a la quimioterapia convencional. Aunque a conocimiento de los autores no existe literatura científica que indique su uso en el tratamiento de TVTc, si se observaron reportes de su uso en el tratamiento de otros tumores de la línea histiocítica lo que permitió extrapolar su uso al tratamiento del TVTc que afectaba a la paciente como último recurso terapéutico y de esta manera demostrando la recuperación anatómica y la eliminación total de la neoplasia que afectaba a la paciente al termino del tratamiento con lomustina.

la presentación de esta caso permite generar una hipótesis de investigación sobre el uso de lomustina en TVTc de mala respuesta a la quimioterapia convencional descrita en la literatura científica lo cual abre la puerta a la realización de estudios de investigación en el futuro, que podran permitan la realización protocolos de tratamiento para el TVTc metastasico y quimioresistente incluyendo el uso de lomustina y abriendo así la posibilidad de recuperación de estos pacientes los

cuales probablemente presenten altos riesgos quirúrgicos o generen altos costos con tratamientos alternativos como la cirugía, la crioterapia y la radioterapia.

El trabajo además recopila información sobre el estado actual de la patología en la región colombiana con la cual se puede concluir que el TVTc es una neoplasia de alta presentación en la región, siendo mayor su presentación en las zonas rurales en donde se puede observar una alta población de caninos callejeros no castrados y por lo tanto convirtiéndose en una patología de alta importancia para la salud pública de la población canina de la región.

Se pudo determinar con la información expuesta la baja presentación o la poca publicación de casos de TVTc metastasico y quimio resistente en la región, esto probablemente se deba a que la percepción de la patología entre los médicos veterinarios sea la de una patología de fácil tratamiento o de poca relevancia para la población canina o debido a que no se concluye con un adecuado uso de las ayudas diagnosticas la presencia de TVTc metastasico en la región. Además se recopiló información sobre métodos terapéuticos alternativos tales como la inmunoterapia y nuevas formas farmacológicas dando así información novedosa al clínico veterinario expuesto a este tipo de casos.

Referencias Bibliográficas.

1. Mukaratirwa S, Gruys E. Canine transmissible venereal tumour: cytogenetic origin, immunophenotype, and immunobiology. A review. Vet Q. 2003 Sep;25(3):101 11.
2. Blaine DP. A domestic treatise on the diseases of horses and dogs ... London: T. Boosey; 1810.
3. Ganguly B, Das U, Das AK. Canine transmissible venereal tumour: a review: CTVT: a review. Vet Comp Oncol. 2016 Mar;14(1):1 12.
4. Das U, Das AK. Review of canine transmissible venereal sarcoma. Vet Res Commun. 2000 Dec;24(8):545 56.
5. Meuten DJ, editor. Tumors in domestic animals. Fifth edition. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc; 2017.

6. Salamanca S, Santander-Baquero A, Triana-García PA, Romero S, Rondón-Barragán IS. Tumor venéreo transmisible (TVT) con metástasis pulmonar: reporte de caso. *Orinoquia*. 2008;12(2).
7. Gonzalez C, Griffey S, Naydan D, Flores E, Cepeda R, Cattaneo G, et al. Canine Transmissible Venereal Tumour: a Morphological and Immunohistochemical Study of 11 Tumours in Growth Phase and during Regression after Chemotherapy. *J Comp Pathol*. 2000 Apr;122(4):241-8.
8. Cangul T. Improved classification, diagnosis and prognosis of canine round cell tumours. *Vet Sci Tomorrow*. 2001;
9. Milo J, Snead E. A case of ocular canine transmissible venereal tumor. *Can Vet J Rev Veterinaire Can*. 2014 Jan;55(1):1245-9.
10. Pereira JS, Silva ABF, Martins ALB, Ferreira AMR, Brooks DE. Immunohistochemical characterization of intraocular metastasis of a canine transmissible venereal tumor. *Vet Ophthalmol*. 2000;3(1):43-47.
11. Ujvari B, Papenfuss AT, Belov K. Transmissible cancers in an evolutionary context: Transmissible cancer evolution. *Cell*. 2016 Jan;1(1):17-26.
12. 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*. 2014 Jan 24;343(6169):437-40.
13. Ojeda J, Alfaro A, Moroni M, Camacho V, Martínez J, Noro M. Tumor venéreo transmisible diseminado sobre piel, párpados y pene en un perro: Reporte de caso. *Arch Med Vet*. 2016;48(1):119-23.
14. Lima CR de O, Helrigel PA, Vulcani VAS, Furtado AP, Rabelo RE, Moura VMDB, et al. Morphological patterns and malignancy criteria of transmissible venereal tumor in cytopathological and histopathological exams. *Braz J Vet Res Anim Sci*. 2013;50(3):238-46.
15. Murchison EP. Clonally transmissible cancers in dogs and Tasmanian devils. *Oncogene*. 2008 Dec;27 Suppl 2:S19-30.
16. Mukaratirwa S, Chiwome T, Chitanga S, Bhebhe E. Canine Transmissible Venereal Tumour: Assessment of Mast Cell Numbers as Indicators of the Growth Phase. *Vet Res Commun*. 2006 Jul;30(6):613-21.
17. Mukaratirwa S, Chimonyo M, Obwolo M, Gruys E, Nederbragt H. Stromal cells and extracellular matrix components in spontaneous canine transmissible venereal tumour at different stages of growth. *Histol Histopathol*. 2004;19(4):1117-1124.
18. Varughese E, Singla V, Ratnakaran U, Gandotra V. Successful Management of Metastatic Transmissible Venereal Tumour to Skin of Mammary Region. *Reprod Domest Anim*. 2012 Dec;47:366-9.
19. O EbUO O. Cutaneous transmissible venereal tumor with internal metastases in two dogs. [cited 2017 Mar 28]; Available from:

[http://www.jhvms.com/sites/default/files/JHVMS%202012%2063\(1\)%2030-36%20THEODOROU%20ET%20AL.pdf](http://www.jhvms.com/sites/default/files/JHVMS%202012%2063(1)%2030-36%20THEODOROU%20ET%20AL.pdf)

20. Fernandes CPM, Gaspar LFJ, Meinerz ARM, Grecco FB, Nobre MO, Cleff MB. Tumor venéreo transmissível canino com metástase encefálica. *Semina Ciênc Agrár*. 2013 Dec 17;34(6Supl2):3929.
21. Trevizan J, Carreira J, Souza N, Carvalho I, Gomes P, Lima V, et al. Disseminated Transmissible Venereal Tumour Associated With *Leishmaniasis* in a Dog. *Reprod Domest Anim*. 2012 Dec;47:356-8.
22. Martins MM, Souza F, Ferreira F, Gobello C. The canine transmissible venereal tumor: etiology, pathology, diagnosis and treatment. *Recent Adv Small Anim Reprod Retrieved*. 2006;5-25.
23. Amaral AS, Bassani-Silva S, Ferreira I, Fonseca LS, Andrade FHE, Gaspar LFJ, et al. Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumor. *RPCV*. 2007;102(563-564):253-260.
24. Jm C, Jn B. Ultrastructural characteristics of canine transmissible venereal tumor at various stages of growth and regression. *Am J Vet Res*. 1975 May;36(5):677-81.
25. Amaral AS. Tumor venéreo transmissível canino: critérios citológicos de malignidade e caracterização citomorfológica correlacionada a imunocitoquímica e lesões de DNA. 2005 [cited 2017 Apr 20]; Available from: <http://repositorio.unesp.br/handle/11449/101297>
26. Gaspar LFJ [UNESP. Caracterização citomorfológica do tumor venéreo transmissível canino correlacionada com danos citogenéticos, taxa de proliferação e resposta clínica à quimioterapia. *Aleph*. 2005;143 f.
27. Bassani-Silva S, Sforcin JM, Amaral AS, Gaspar LF, Rocha NS. Propolis effect in vitro on canine transmissible venereal tumor cells. *Rev Port Ciênc Veterinárias*. 2007;102(563/564):261-265.
28. Mohanty GC, Rajya BS. Growth and morphological characteristics of canine venereal tumor cells in vitro. *Vet Pathol*. 1977 Jul;14(4):420-5.
29. Murgia C, Pritchard JK, Kim SY, Fassati A, Weiss RA. Clonal Origin and Evolution of a Transmissible Cancer. *Cell*. 2006 Aug;126(3):477-87.
30. Pereira J s., Silva A b. f., Martins A l. b., Ferreira A m. r., Brooks D e. Immunohistochemical characterization of intraocular metastasis of a canine transmissible venereal tumor. *Vet Ophthalmol*. 2000 Mar 1;3(1):43-7.
31. Kaliyappan K, Palanisamy M, Duraiyan J, Govindarajan R. Applications of immunohistochemistry. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012;4(6):307.
32. Duncan JR, Prasse KW. Cytology of canine cutaneous round cell tumors: mast cell tumor, histiocytoma, lymphosarcoma and transmissible venereal tumor. *Vet Pathol*. 1979;16(6):673-679.

33. Amber EI, Henderson RA, Adeyanju JB, Gyang EO. Single-Drug Chemotherapy of Canine Transmissible Venereal Tumor With Cyclophosphamide, Methotrexate, or Vincristine. *J Vet Intern Med.* 1990;4(3):144-147.
34. Plumb DC. *Plumb's veterinary drug handbook*. Pocket, 7th ed. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell; 2011. 1567 p.
35. Scarpelli KC, Valladão ML, Metze K. Predictive factors for the regression of canine transmissible venereal tumor during vincristine therapy. *Vet J.* 2010 Mar;183(3):362-3.
36. Nak D, Nak Y, Cangul IT, Tuna B. A Clinico-pathological Study on the Effect of Vincristine on Transmissible Venereal Tumour in Dogs. *Transbound Emerg Dis.* 2005;52(7):366-370.
37. Da Silva DM, Reusing MS de O, Franciosi AI, Belo CEP, Gonçalves KA, De Sousa RS, et al. Treatment of canine transmissible venereal tumor using L-asparaginase, prednisone, and surgery in a clinical chemotherapy-resistant case. *Turk J Vet Anim Sci.* 2014;38:220-3.
38. Skorupski KA, Clifford CA, Paoloni MC, Lara-Garcia A, Barber L, Kent MS, et al. CCNU for the treatment of dogs with histiocytic sarcoma. *J Vet Intern Med.* 2007;21(1):121-126.
39. Maina E, Colombo S, Stefanello D. Multiple cutaneous histiocytomas treated with lomustine in a dog. *Vet Dermatol.* 2014 Dec;25(6):559-e99.
40. Vincenti S, Findji F. Influence of treatment on the outcome of dogs with incompletely excised grade-2 mast cell tumors. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2017 Mar 5;159(3):171-7.
41. Thrall DE. Orthovoltage radiotherapy of canine transmissible venereal tumors. *Vet Radiol Ultrasound.* 1982;23(5):217-219.
42. Den Otter W, Hack M, Jacobs JJ, Tan JF, Rozendaal L, Van Moorselaar RJA. Treatment of Transmissible Venereal Tumors in Dogs with Intratumoral Interleukin-2 (IL-2). A Pilot Study. *Anticancer Res.* 2015;35(2):713-717.
43. DEN OTTER W, HACK M, JACOBS JJ, TAN JF, ROZENDAAL L, VAN MOORSELAAR RJA. Effective treatment of transmissible venereal tumors in dogs with vincristine and IL2. *Anticancer Res.* 2015;35(6):3385-3391.
44. Mukaratirwa S, Chitanga S, Chimatira T, Makuleke C, Sayi ST, Bhebhe E. Combination therapy using intratumoral bacillus Calmette-Guerin (BCG) and vincristine in dogs with transmissible venereal tumours: therapeutic efficacy and histological changes. *J S Afr Vet Assoc.* 2009;80(2):92-96.
45. Bubenik J. Interleukin-2 therapy of cancer. *FOLIA BIOL-PRAHA-*. 2004;50(3/4):120-130.
46. Espinosa A, Muñoz L, Nastar R. Inmunoterapia como tratamiento alternativo para tumor venéreo transmisible: reporte de caso clínico. *FAGROPEC - Fac Cienc Agropecu [Internet]*. 2016 Sep 15 [cited 2017 Nov 14];6(2). Available from: <http://www.udla.edu.co/revistas/index.php/ciencias-agropecuarias/article/view/510>

47. Quiroga Sánchez IG, Espinosa Nuñez AC. Tratamientos alternativos en tumor venéreo transmisible en caninos. 2016;
48. Vilensky J, Koudinova NV, Harmelin A, Scherz A, Salomon Y. Vascular-targeted photodynamic therapy (VTP) of a canine-transmissible venereal tumour in a murine model with Pd-bacteriopheophorbide (WST09). *Vet Comp Oncol.* 2005;3(4):182-193.
49. Stettner N, Brenner O, Eilam R, Harmelin A. Pegylated liposomal doxorubicin as a chemotherapeutic agent for treatment of canine transmissible venereal tumor in murine models. *J Vet Med Sci.* 2005 Nov;67(11):1133-9.
50. Distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumor in the Colombian canine population | Arcila-Villa | *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*. [cited 2017 Oct 31]; Available from: <https://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/rccp/article/view/329259/20785753>
51. Estudio retrospectivo de neoplasias diagnosticadas por histopatología de caninos en la Universidad de La Salle durante el periodo 2008-2013 [Internet]. [cited 2018 Jan 29]. Available from: <http://repository.lasalle.edu.co/handle/10185/18605>
52. Ortiz LC, Garzón AO, Rodríguez BJ. Cytodiagnosis trends at the animal pathology laboratory of the University of Antioquia (Colombia). *Rev Colomb Cienc Pecu.* 2011;24(2):157-169.
53. Bonilla FTR, Gasca LGS, Gomez NRM, Mellizo LJA, Trujillo RG. Reporte de caso: tumor venereo transmisible en perro mestizo. *REDVET Rev Electrónica Vet.* 2015;16(1):1-11.
54. Sanchez Rojas I, Canizales Marín S, Casanova Salazar C, Guzmán Peralta A, Zootecnista MV. Aparición primaria de tumor venéreo transmisible (TVT) en cavidad nasal de un canino hembra. Reporte de caso clínico. *REDVET Rev Electrónica Vet.* 2017;18(3).
55. Martínez MM, Ballut JC, Cardona JA. Tumor venéreo transmisible (TVT) de localización extragenital. *MVZ-Cordoba.* 2002;7:168-170.
56. Floréz LMM, Fêo HB, Rocha NS. Tumor venéreo transmissível canino: expressão dos genes MDR-1, TP53 e da família Bcl-2 e suas implicações no comportamento biológico e terapêutico. *CES Med Vet Zootec.* 2014 Dec 16;9(2):281-94.