

Uso de la lomustina para el tratamiento del tumor venéreo transmisible en perros

Use of lomustine for the treatment of transmissible venereal tumor in dogs.

MVZ Gilberto Rojas Viveros¹
M. en S.H.O. Erick Ávila Navarro^{2*}
M. en C. María Del Carmen Anza Varela³
pMVZ Daniel Rojas González¹
pMVZ Miguel Ángel Rojas Villarreal¹

¹ Hospital y Centro Oncológico Veterinario. Toluca, Estado de México. C.P. 50210.

² Hospital y Centro Oncológico Veterinario / Clínica Integral Veterinaria, Estado de México. C.P. 50210.

³ Grupo Canes. Chiapas, México. C.P. 29037.

*Autor de correspondencia erickavina@yahoo.com.mx

Resumen

Objetivo. Probar el efecto antineoplásico de la lomustina (Oncovet L[®]) en el Tumor Venéreo Transmisible (TVT), como alternativa a los tratamientos convencionales y verificar si existe afección en la médula ósea, intoxicación gástrica o hepatotoxicidad, e incluirlo como plan terapéutico establecido que logre remisiones totales en TVT canino.

Materiales y método. Se trataron 62 pacientes, de los cuales; 24 fueron machos (39%) y 38 hembras (61%), todos diagnosticados mediante estudio citológico; el tratamiento fue a base de Oncovet L[®] a dosis media de 70 mg/m² durante dos o tres ciclos, con intervalo de 21 días entre cada uno; todo con base a la evolución y hasta la remisión total de la patología, misma que se analizó mediante análisis citológico para dar de alta a pacientes. Previo a cada tratamiento se realizó Examen Físico General (EFG), Biometría Hemática (BH) y Química Sanguínea (QS).

Resultado. Se determinó que, en neoplasias menores a 10 cm³, tres tratamientos son suficientes; mayores a 10 cm³, puede necesitar de 3 a 5 ciclos de tratamiento.

Conclusiones. Oncovet L[®] es una droga efectiva, segura y de fácil administración para el tratamiento de TVT en comparación con los tratamientos convencionales, demostrándose que con al menos 3 ciclos es suficiente para llegar a la remisión total del TVT.

PALABRAS CLAVE: TVT; Lomustina; Quimioterapia; Cáncer; Perros (Fuente: MeSH).



Léalo en web

Abstract

Objective. To test the antineoplastic effect of lomustine (Oncovet L[®]) in Transmissible Venereal Tumor (TVT), as an alternative to conventional treatments and to verify if there is bone marrow involvement, gastric intoxication or hepatotoxicity, and to include it as an established therapeutic plan that achieves total remissions in canine TVT.

Materials and method. Sixty-two patients were treated, of which 24 were males (39%) and 38 females (61%), all diagnosed by cytological study; the treatment was based on Oncovet L[®] at an average dose of 70 mg/m² during two or three cycles, with an interval of 21 days between each one; all based on the evolution and until the total remission of the pathology, which was analyzed by cytological analysis to discharge the patients. Prior to each treatment, a General Physical Examination (GPE), Blood Biometry (BH) and Blood Chemistry (BQ) were performed.

Results. It was determined that, in neoplasms smaller than 10 cm³, three treatments are sufficient; larger than 10 cm³, 3 to 5 treatment cycles may be needed. **Conclusions.** Oncovet L[®] is an effective, safe and easy to administer drug for the treatment of TVT in comparison with conventional treatments, demonstrating that at least 3 cycles are sufficient to achieve total remission of TVT.

KEYWORDS: TVT; lomustine; chemotherapy; cancer; dogs (Source: MeSH).

Introducción

En países como México, en donde el Tumor Venéreo Transmisible (TVT), también llamado Sarcoma de Sticker, es una constante en las neoplasias de perros en situación de calle o que vagabundean, y la actual limitante de medicamentos oncológicos obligó a administrar e identificar otras alternativas, tal es el caso de lomustina (Bautista *et al.*, 2011).

Aunque el TVT generalmente ocurre en el tracto genital en los perros, puede presentarse en los genitales y extenderse a otras zonas como mucosa y piel, lo que resulta en una exposición esporádica a la radiación de rayos UV. La evaluación cualitativa de las mutaciones sugiere una variación sustancial en la exposición a los rayos UV, encontrando una asociación entre la exposición y los cambios genéticos en las células de TVT (Baeza *et al.*, 2019 y Strakova *et al.*, 2016), después de implantadas las células, la masa tumoral inicia su crecimiento de 15 a 60 días; desarrollando un lento e impredecible comportamiento, y eventualmente convertirse en una neoplasia maligna (Ayala *et al.*, 2019). ▶

El TVT, es la única neoplasia que se puede expresar horizontalmente en los genitales de los machos y las hembras. Se encontró que los haplotipos que afectan a nuestros pacientes del continente americano son provenientes de Asia, animales que viajaron en la migración humana de hace 65,000 años aproximadamente (Brown, 2018). El TVT por lo general, se transmite con células cancerosas viables de los perros afectados, a los huéspedes susceptibles durante el coito u otros comportamientos sociales como lamidos, olisqueos; la neoplasia se localiza mayormente en la zona de los genitales de hembras y machos (vulva o pene), pero se pueden encontrar en otras partes del cuerpo, ojos, piel, cavidad oral y nasal, la metástasis es poco probable, sin embargo; puede ocurrir si existe inmunosupresión del paciente (Setthawongsin, 2016).

El TVT, es el único tumor contagioso que comúnmente ocurre en los perros, la incidencia de la neoplasia ha sido reportada en muchas áreas alrededor del mundo. ▶



Las estadísticas indican que en las zonas tropicales y subtropicales el porcentaje de pacientes es más alto, al igual que en las ciudades altamente pobladas y sin un control de natalidad adecuado donde habitan perros en situación de calle, siendo esta patología un problema de salud pública (Hantrakul *et al.*, 2014). En la mayoría de los países de América Latina, los perros tienden a vivir hacinados y libres en la calle (Ganguly *et al.*, 2016).

El tumor es más común en las hembras que en los machos, principalmente en su período de actividad sexual, los tratamientos más comunes son la escisión, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, o la combinación de éstas. La quimioterapia resulta en una alta probabilidad de remisiones, el más efectivo es el empleo de sulfato de vincristina, y en ocasiones la doxorubicina. La vincristina surgió como el fármaco de elección desde la década de 1980, se utiliza con aplicaciones semanales que pueden ir de 2 hasta 8 tratamientos o ciclos, a una dosis de 0.75 mg/m²; cuando la neoplasia se encuentra en regresión, se puede observar citológicamente células anaplásicas con un gran número de mitosis por campo, cuando está desapareciendo la neoplasia; la fibrosis se incrementa. La vincristina se administra vía intravenosa (IV), y la extravasación de este fármaco resulta frecuentemente en necrosis perivascular (Atalay *et al.*, 2018); siendo lo anterior, una práctica frecuente con los médicos generales (Ganguly *et al.*, 2016; Atalay *et al.*, 2018; Venable *et al.*, 2012; Onesti *et al.*, 2017 y Barboza *et al.*, 2021). Se han empleado otros quimioterapéuticos o protocolos; como ciclofosfamida (Hiblu *et al.*, 2019 y Ganguly *et al.*, 2016), metotrexato (Choi *et al.*, 2014), ciclofosfamida con prednisona, vinblastina con ciclofosfamida o metotrexato (Setthawongsin *et al.*, 2019) y vincristina, vincristina con doxorubicina, ciclofosfamida con metotrexato y vincristina, y vincristina con L-asparaginasa (Ganguly *et al.*, 2016; Hiblu *et al.*, 2019 y Setthawongsin *et al.*, 2019).

Existe resistencia oncológica a diversos agentes antineoplásicos, siendo esta una de las posibles fallas clínicas a los tratamientos oncológicos (Ruiz *et al.*, 2002).

La lomustina (Oncovet L[®]) 1-(2-cloroetil)3-ciclohexil-1-nitrosourea, es otra alternativa, un quimioterapéutico alquilante de la subclase nitrosourea, es un agente citotóxico que daña a las células en cualquier fase del ciclo celular, actúa al inhibir la replicación del ADN y la transcripción del ARN. Es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y actuar en el tiempo de sobrevida con calidad en pacientes con gliomas (Gaspar *et al.*, 2010). El uso de esta droga se evalúa en pacientes con linfoma de células T, con un resultado alentador, y

recomendado por la sinergia que tiene el alquilante con otros medicamentos (Atalay *et al.*, 2018). Este fármaco se absorbe por completo después de la administración oral. La hidroxilación por las enzimas microsomaes hepáticas (P-450) se produce durante el primer paso por el hígado, la degradación es rápida, con poco compuesto original detectable. La lomustina es altamente liposoluble y con bajo peso molecular, estas propiedades permiten que se distribuya rápidamente a través de las membranas biológicas (Moirano *et al.*, 2018). En humanos, las concentraciones máximas de los metabolitos se alcanzan entre las 3 y 4 horas, posterior a la administración. La excreción de la lomustina es renal y parcialmente hepática (Laprais y Olivry, 2016).

La lomustina es usada en medicina veterinaria para el tratamiento de tumores por mastocitos (Rassnick *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 1985; Bellamy y Berlatto, 2022; Lejeune *et al.*, 2015 y Thamm *et al.*, 1999), para linfomas (Atalay *et al.*, 2018; Rassnick *et al.*, 1999; Hosoya *et al.*, 2007; Dutelle *et al.*, 2012; Fontaine *et al.*, 2010; Moore *et al.*, 1999; Risbon *et al.*, 2006; Saba *et al.*, 2009 y Teske *et al.*, 2002), en sarcomas histiocíticos (Williams *et al.*, 2006; Baumert *et al.*, 2016; Skorupski *et al.*, 2007; Elliot, 2018; Cannon *et al.*, 2015 y Rassnick *et al.*, 2010) y para tumores cerebrales (Skorupski *et al.*, 2010; Magalhaes *et al.*, 2021; Moirano *et al.*, 2018; Laprais y Olivry, 2016; Van Meervenne *et al.*, 2008; Van Meervenne *et al.*, 2014; Sakai *et al.*, 2022 y Bautista *et al.*, 2024). Para el tratamiento de TVT (a dosis de entre 60 y 90 mg/m² cada 3 ó 4 semanas) y en gatos es empleado en sarcomas y linfoma (a dosis de entre 50-60 mg/m² cada 5 ó 6 semanas); principalmente, siendo posible prolongar el tratamiento durante 6 u 8 ciclos (Fernández *et al.*, 2018), Decuadro y cols sugieren el empleo de lomustina a dosis de entre 60 y 90 mg/m² cada tres semanas durante tres dosis; resultando con esto en la remisión total del TVT, y que además de ser eficaz, demostró no tener efectos secundarios nocivos, es un tratamiento rentable y simple de administrar (vía oral) (Barboza *et al.*, 2021).

Materiales y método

Reportes médicos

Se analizaron las historias clínicas de perros domésticos, tanto machos como hembras, con diagnóstico citológico de TVT observados mediante tinción de Diff Quick-15 a 10X, 40X y 60X; durante el periodo junio 2020 - agosto 2022. Participaron médicos veterinarios zootecnistas de México, enviando resultados de sus pacientes tratados previamente con Oncovet L[®]; uno de Chiapas y dos de Toluca. ►

De la información obtenida se consideró el sexo, la raza, peso corporal, edad, número de aplicaciones de Oncovet L[®], antecedentes de administración de algún agente quimioterapéutico, y evaluación previa de la enfermedad; se registró cualquier anomalía adicional al momento de realizar el examen físico general (E.F.G.). Previo a la administración de los tratamientos se realizaron estudios de sangre para verificar si existe efecto adverso por la aplicación de Oncovet L[®] tales como neutropenia, enzimas hepáticas elevadas que indiquen daño al hígado, y se valora el funcionamiento renal con biometría hemática y química sanguínea; para determinar si eran o no candidatos a recibir dicho tratamiento.

Resultados

Desde el día 5 posterior a la administración de Oncovet L[®], se vieron cambios evidentes en la involución de las neoplasias, no se vio sangrado, el volumen tumoral disminuye considerablemente (*Figura 1*), el paciente está más cómodo al igual que el tutor, la mascota ya no ensucia de manera cotidiana con sangre su hábitat, aunque se mantiene separado de sus congéneres; después de la segunda aplicación en el día 22, se decide la convivencia abierta con sus congéneres, para el día 43 se realizan nuevamente citologías en las zonas lesionadas, las neoplasias no son evidentes, no se encuentra signo de enfermedad, la zona tuvo reepitelización (se regenera el tejido), los pacientes han recuperado peso, su condición corporal lo demuestra, el pelaje y la calidad de vida ha mejorado (*Figura 2, 3 y 4*); y ya no se observa evidencia de la enfermedad, la neoplasia y los signos de la misma han desaparecido, los pacientes no presentan neutropenias, daño hepático o renal, vómitos o diarreas. ►

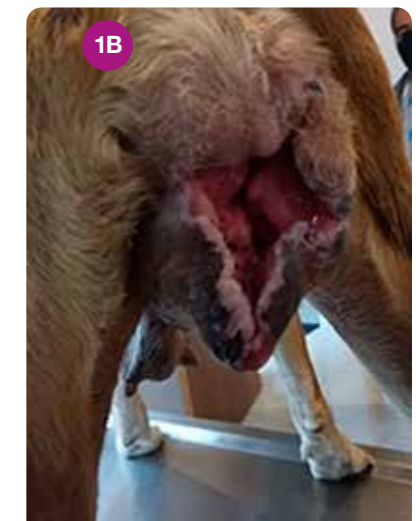


Figura 1. Paciente raza mestizo, portador de TVT. A) Lesión por TVT en la primera visita y en el momento en que se confirma la patología. B) TVT a la visita para seguimiento, 21 días después de haber administrado la primera dosis de Oncovet L[®] (1 ciclo) (Creación propia).



Figura 2. Paciente raza labrador, portador de TVT. A y B) Lesiones por TVT. C) Paciente a los 43 días a la aplicación de Oncovet L[®] (2 ciclos). D) Remisión total de TVT a los 63 días de aplicación de Oncovet L[®] (3 ciclos) (Creación propia).



Figura 3. Paciente raza labrador. A y B) En la primera visita, momento en que se administra la primera dosis de Oncovet L®, C) Paciente a los 62 días de haber sido tratado con Oncovet L® (3 ciclos) (Creación propia).



Figura 4. Paciente raza criollo. A) En la primera visita donde se confirma el TVT mediante citología. B) Seguimiento del paciente a los 43 días de haber sido tratado con Oncovet L® (2 ci-clos). C) Paciente en su visita con el veterinario a los 85 días de post-aplicación de Oncovet L® (4 ciclos) (Creación propia).

Ya no se observan las características de las células neoplásicas que regularmente tiene evidente pleomorfismo, una característica de estas neoplasias es que son muy exfoliativas como se ve en la imagen (Figura 5).

De los 62 pacientes tratados con Oncovet L® directamente, es decir; sin premedicación previa con algún otro quimioterapéutico, solamente 3 (4.8%) requirió de una dosis para la remisión del TVT; 20 (32.3%) necesitó de 2 dosis para lograr la curación, para 34 pacientes (54.9%) fue necesario 3 dosis, para 2 (3.2%) pacientes, 4 dosis; de los cuales, 2 habían sido medicado con doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, prednisolona o cirugía, el otro solamente un tratamiento con vincristina. Dos pacientes (3.2%) recibieron 5 dosis, y solamente 1 (1.6%) fueron tratados con 6 dosis, el cual previamente fue medicado con vincristina y metotrexato.

Se pudo observar que la mayoría de los pacientes (52, 84%) portadores de TVT fueron mestizos, y en condición de calle; mientras, que el resto; (10, 16%) fueron de raza conocida y tienen un hogar. ►

Discusión

Se reportó la eficacia de Oncovet L® en el tratamiento contra TVT en 62 pacientes, en un intervalo de tiempo de 4 años; tal como lo manifiestan otros autores; mostrando mediante análisis citológico la remisión de la enfermedad en el 54.9% de los pacientes con al menos 3 ciclos de tratamiento, y empleando una dosis de 70 mg/m².

Los pacientes que mantienen el mayor número de TVT son aquellos en condición de calle (84% de los pacientes), mientras que el resto cuentan con un hogar y la convivencia es con los propietarios. En ningún paciente se observó efectos secundarios nocivos, ya que antes de administrar el fármaco siempre se llevó a cabo un examen físico general, y análisis; como biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina.

Se comprobó que es más cómodo, fácil y sin riesgos en la administración de Oncovet L® (vía oral), en comparación con el tratamiento convencional como la vincristina, ya que esta última, si se produce extravasación puede desencadenar necrosis por sus efectos vesicantes en el área de aplicación, además, de que se requiere de mayor pericia por parte del médico, a la vez que el paciente debe estar internado.

Saber qué plan terapéutico de quimioterapia aplicar, tener evidencia sólida para obtener óptimas tasas de remisión completa y tiempos de supervivencia más largos, ayudaría a los veterinarios y tutores de mascotas a seleccionar la mejor opción de tratamiento en función de una excelente respuesta disponible. ►

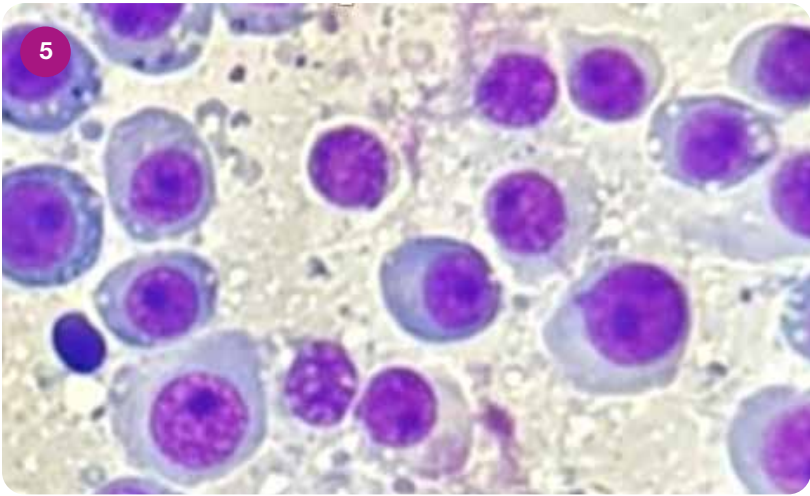


Figura 5. Imagen microscópica de un TVT, con células redondas heterogéneas, que muestran una membrana celular irregular con vacuolas lipídicas en el citoplasma, contenido nuclear granular, con nucleolo evidente excéntrico en la mayoría de los núcleos, anisocitosis y anisocariosis evidente (Creación propia).

Al momento de decidir la aplicación de un agente quimioterapéutico en un paciente, es necesario verificar si existen células residuales en los órganos afectados, la fibrosis en piel como lesión extragenital, puede confundir el diagnóstico al no obtener células residuales en el tejido muestreado. El diagnóstico con “Reacción en Cadena de la Polimerasa”, (PCR por sus siglas en inglés) apoya en el diagnóstico y decisión de parar los tratamientos de quimioterapia (Setthawongsin *et al.*, 2016).

Conclusiones

El empleo de Oncovet L® para el tratamiento de TVT es una alternativa eficaz y segura; en ningún paciente se identificó algún tipo de intoxicación o reacción secundaria a la droga; y de fácil administración, genera menos estrés tanto al paciente como al propietario; o simplemente, puede ser empleado por el mismo veterinario tratante en ese momento. Al momento de decidir la aplicación de un agente quimioterapéutico en un paciente es necesario verificar el estado general de salud, de aquí; la necesidad de estadificar al paciente, es decir; realizar radiografías de tórax en tres planos, ultrasonido abdominal, biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina.

La remisión total de la neoplasia se logra ante la reepitelización en la zona afectada remodelando el tejido y logrando una cicatrización donde no se percibe que la neoplasia haya generado un daño estructural en la zona.



Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interes respecto a la presente publicación.



Agradecimiento

Agradecemos al personal médico de Hospital Oncológico Veterinario, Clínica Integral Veterinaria y Grupo Canes, de Toluca y Chiapas; respectivamente por el envío de muestras citológicas con resultados de TVT y a su equipo de trabajo por la confianza brindada para llevar a cabo el presente proyecto. ■



Bibliografía

- Atalay, V. S., Hazirolgu, R., Vural, MR, Polat, IM y Tunc, AS (2018). Detección de la fase progresiva y regresiva y del retrotransposón LINE-1 en perros transfectados con un tumor venéreo transmisible durante la quimioterapia. *Journal of Veterinary Science*, 19 (5), 620. <https://doi.org/10.4142/jvs.2018.19.5.620>
- Ayala, D. S., Jiménez, L. R., Ramírez, A. K. M., Lizano, M., Castro, M. L. J, Reyes, H. D. O, Arroyo, L. J., & Manzo, M. J. (2019). Presencia de secuencias de ADN de Papillomavirus en el tumor venéreo transmisible canino (CTVT). *PeerJ*, 7 (e7962), e7962. <https://doi.org/10.7717/peerj.7962>
- Bautista, G. L. G., Martínez, C. S., Córdova, A. E., & Vázquez, C. J. C. (2011). Análisis de genotipos de tumores venéreos transmisibles caninos utilizando la región D-loop del ADN mitocondrial. *Genes y sistemas genéticos*, 86 (5), 351–355. <https://doi.org/10.1266/ggs.86.35>
- Magnética Reveló un Oligodendroglioma Grado Iii Ubicado en, EH (s/f). Uso de Tocilizumab y Lomustina. Com.mx. Recuperado el 29 de septiembre de 2024, de https://www.vanguardiaveterinaria.com.mx/_files/ugd/d5d8b6_04cf9951001f46ed81af91ab78178044.pdf?index=true
- Báez, O. A., Gori, K., Strakova, A., Allen, J. L., Allum, K.M., Bansse, I. L., et al. (2019). Somatic evolution and global expansion of an ancient transmissible cancer lineage. *Science*. 365(6452). <http://dx.doi.org/10.1126/science>
- Barboza, A. D., Algbay, N. R., Caorsi, C. M., Villardino, N. B., Oribe, C. A., Brandl, S., & Gulla, A. B. (2021). Lomustine therapy for vincristine-resistant canine transmissible venereal tumor: a case report. *Revista brasileira de medicina veterinaria*, 43. <https://doi.org/10.29374/2527-2179.bjvm001320>
- Baumert, B. G., Hegi, M. E., van den Bent, M. J., von Deimling, A., Gorlia, T., Hoang-Xuan, K., Brandes, A. A., Kantor, G., Taphoorn, M. J. B., Hassel, M. B., Hartmann, C., Ryan, G., Capper, D., Kros, J. M., Kurscheid, S., Wick, W., Enting, R., Reni, M., Thiessen, B., ... Stupp, R. (2016). Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *The Lancet Oncology*, 17(11), 1521–1532. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30313-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30313-8)
- Bellamy, E., & Berlato, D. (2022). Canine cutaneous and subcutaneous mast cell tumours: a narrative review. *The Journal of Small Animal Practice*, 63(7), 497–511. <https://doi.org/10.1111/jsap.13444>
- Brown, P. M., Tzannes, S., Nguyen, S., White, J., & Langova, V. (2018). LOPP chemotherapy as a firstline treatment for dogs with T-cell lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(1), 108–113. <https://doi.org/10.1111/vco.12318>
- Cannon, C., Borgatti, A., Henson, M., & Husbands, B. (2015). Evaluation of a combination chemotherapy protocol including lomustine and doxorubicin in canine histiocytic sarcoma. *The Journal of Small Animal Practice*, 56(7), 425–429. <https://doi.org/10.1111/jsap.12354>
- Choi, S. J., Lee, D. B., & Kim, N. S. (2014). Cryosurgery and electrocautery in treatment of transmissible venereal tumours in large breed dogs: a case report. *Veterinami medicina*, 59(9), 461–465. <https://doi.org/10.17221/7688-vetmed>
- Dutelle, A. L., Bulman-Fleming, J. C., Lewis, C. A., & Rosenberg, M. P. (2012). Evaluation of lomustine as a rescue agent for cats with resistant lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(10), 694–700. <https://doi.org/10.1177/1098612x12448017>
- Elliott, J. (2018). Lomustine chemotherapy for the treatment of presumptive haemophagocytic histiocytic sarcoma in Flat-coated Retrievers. *Australian Veterinary Journal*, 96(12), 502–507. <https://doi.org/10.1111/avj.12767>
- Fernández Ceballos, Ó. D., Henao Villegas, S., & Mesa Oquendo, A. (2018). Manejo de lomustina para el tratamiento de tumor venéreo transmisible canino (TVTc) metastásico y resistente a la quimioterapia convencional. <https://repository.ces.edu.co/handle/10946/4262>
- Fontaine, J., Heimann, M., & Day, M. J. (2010). Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases: Epitheliotropic T-cell lymphoma in dogs. *Veterinary Dermatology*, 21(3), 267–275. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00793.x>
- Gaspar, L. F. J., Ferreira, I., Colodel, M. M., Brandão, C. V. S., & Rocha, N. S. (2010). Spontaneous canine transmissible venereal tumor: cell morphology and influence on P-glycoprotein expression. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. <https://doi.org/10.3906/vet-0911-198>
- Ganguly, B., Das, U., & Das, A. K. (2016). Canine transmissible venereal tumour: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/vco.12060>
- Ganguly, B., Das, U., & Das, A. K. (2016). Canine transmissible venereal tumour: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/vco.12060>
- Hantrakul, S., Klangkaew, N., Kunakornsawat, S., Tansatit, T., Poapolathap, A., Kumagai, S., & Poapolathap, S. (2014). Clinical pharmacokinetics and effects of vincristine sulfate in dogs with transmissible venereal tumor (TVT). *The Journal of Veterinary Medical Science*, 76(12), 1549–1553. <https://doi.org/10.1292/jvms.14-0180>
- Hiblu, M. A., Khabuli, N. M., & Gaja, A. O. (2019). Canine transmissible venereal tumor: First report of three clinical cases from Tripoli, Libya. *Open veterinary journal*, 9(2), 103. <https://doi.org/10.4314/ovj.v9i2.1>
- Hosoya, K., Kisseberth, W. C., Lord, L. K., Alvarez, F. J., Lara, G. A., Kosarek, C. E., London, C. A., & Couto, C. G. (2007). Comparación de los protocolos COAP y UW-19 para perros con linfoma multicéntrico. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21 (6), 1355. <https://doi.org/10.1892/06-284.1>
- Laprais, A., & Olivry, T. (2016). Is CCNU (lomustine) valuable for treatment of cutaneous epitheliotropic lymphoma in dogs? A critically appraised topic. *BMC Veterinary Research*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0978-7>
- Lee, F. Y. F., Workman, P., Roberts, J. T., & Bleehe, N. M. (1985). Clinical pharmacokinetics of oral CCNU (Lomustine). *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 14(2), 125–131. <https://doi.org/10.1007/bf00434350>
- Lejeune, A., Skorupski, K., Frazier, S., Vanhaezebrouck, I., Rebhun, R. B., Reilly, C. M., & Rodriguez, C. O., Jr. (2015). Aggressive local therapy combined with systemic chemotherapy provides long-term control in grade II stage 2 canine mast cell tumour: 21 cases (1999–2012). *Veterinary and Comparative Oncology*, 13(3), 267–280. <https://doi.org/10.1111/vco.12042>

- Magalhães, T. R., Benoît, J., Něčová, S., North, S., & Queiroga, F. L. (2021). Outcome after radiation therapy in canine intracranial meningiomas or gliomas. In *Vivo* (Athens, Greece), 35(2), 1117–1123. <https://doi.org/10.21873/invivo.12357>
- Moirano, S. J., Dewey, C. W., Wright, K. Z., & Cohen, P. W. (2018). Survival times in dogs with presumptive intracranial gliomas treated with oral lomustine: A comparative retrospective study (2008–2017). *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(4), 459–466. <https://doi.org/10.1111/vco.12401>
- Moore, A. S., London, C. A., Wood, C. A., Williams, L. E., Cotter, S. M., L'Heureux, D. A., & Frimberger, A. E. (1999). Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(5), 395. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(1999\)013<0395:iftor>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(1999)013<0395:iftor>2.3.co;2)
- Onesti, M. G., Carella, S., Fioramonti, P., & Scuderi, N. (2017). Chemotherapy extravasation management: 21-Year experience. *Annals of Plastic Surgery*, 79(5), 450–457. <https://doi.org/10.1097/sap.0000000000001248>
- Rassnick, K. M., Moore, A. S., Williams, L. E., London, C. A., Kintzer, P. P., Engler, S. J., & Cotter, S. M. (1999). Treatment of canine mast cell tumors with CCNU (lomustine). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(6), 601. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(1999\)013<0601:tocmct>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(1999)013<0601:tocmct>2.3.co;2)
- Rassnick, K. M., Moore, A. S., Russell, D. S., Northrup, N. C., Kristal, O., Bailey, D. B., Flory, A. B., Kiselow, M. A., & Intile, J. L. (2010). Phase II, open-label trial of single-agent CCNU in dogs with previously untreated histiocytic sarcoma: CCNU for histiocytic sarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6), 1528–1531. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0588.x>
- Risbon, R. E., de Lorimier, L. P., Skorupski, K., Burgess, K. E., Bergman, P. J., Carreras, J., Hahn, K., LeBlanc, A., Turek, M., Impellizeri, J., Fred, R., Wojcieszyn, J. W., Drobatz, K., & Clifford, C. A. (2006). Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): A retrospective study of 46 cases (1999–2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(6), 1389. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[1389:rocclj\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[1389:rocclj]2.0.co;2)
- Ruiz Gómez, M. J., Souviron Rodríguez, A., & Martínez Morillo, M. (2002). La glicoproteína-P una bomba de membrana que representa una barrera a la quimioterapia de los pacientes con cáncer. *Anales de medicina interna* (Madrid, Spain: 1984), 19(9), 49–57. <https://scielo.isciii.es/scielo.php?>
- Saba, C. F., Hafeman, S. D., Vail, D. M., & Thamm, D. H. (2009). Combination chemotherapy with continuous l-asparaginase, lomustine, and prednisone for relapsed canine lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(5), 1058–1063. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0357.x>
- Sakai, K., Hatoya, S., Furuya, M., Nabetani, T., Kanegi, R., Shimamura, S., Tani, H., & Shimada, T. (2022). Retrospective evaluation of nimustine use in the treatment of feline lymphoma. *Veterinary Medicine and Science*, 8(1), 3–8. <https://doi.org/10.1002/vms3.652>
- Strakova A, Ní Leathlobhair M, Wang G-D, Yin T-T, Airikkala-Otter I, Allen JL, et al. (2016). Mitochondrial genetic diversity, selection and recombination in a canine transmissible cancer. *Elife*. <http://dx.doi.org/10.7554/elif>

- Setthawongsin, C., Techangamsuwan, S., Tangkawattana, S., & Rungsipipat, A. (2016). Cell-based polymerase chain reaction for canine transmissible venereal tumor (CTVT) diagnosis. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 78(7), 1167–1173. <https://doi.org/10.1292/jvms.15-0710>
- Setthawongsin, C., Teewasutrakul, P., Tangkawattana, S., Techangamsuwan, S., & Rungsipipat, A. (2019). Conventional-vincristine sulfate vs. Modified protocol of vincristine sulfate and L-asparaginase in canine transmissible venereal tumor. *Frontiers in veterinary science*, 6. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00300>
- Skorupski, K. A., Clifford, C. A., Paoloni, M. C., Lara-Garcia, A., Barber, L., Kent, M. S., LeBlanc, A. K., Sabhlok, A., Mauldin, E. A., Shofer, F. S., Guillermo Couto, C., & Sørenmo, K. U. (2007). CCNU for the treatment of dogs with histiocytic sarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(1), 121. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2007\)21\[121:cftod\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21[121:cftod]2.0.co;2)
- Skorupski, K. A., Rodriguez, C. O., Krick, E. L., Clifford, C. A., Ward, R., & Kent, M. S. (2009). Long-term survival in dogs with localized histiocytic sarcoma treated with CCNU as an adjuvant to local therapy*. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(2), 139–144. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00186.x>
- Teske, E., van Straten, G., van Noort, R., & Rutteman, G. R. (2002). Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone (COP) in cats with malignant lymphoma: New results with an old protocol. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(2), 179. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2002\)016<0179:cwcvap>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2002)016<0179:cwcvap>2.3.co;2)
- Thamm, D. H., Mauldin, E. A., & Vail, D. M. (1999). Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor—41 cases (1992–1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(5), 491–497. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1999.tb01468.x>
- Van Meervenne, S. A. E., Bhatti, S. F. M., Martlé, V., Van Soens, I., Bosmans, T., Gielen, I., & Van Ham, L. M. L. (2008). Hemifacial spasm associated with an intracranial mass in two dogs. *The Journal of Small Animal Practice*, 49(9), 472–475. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00565.x>
- Van Meervenne, S., Verhoeven, P. S., de Vos, J., Gielen, I. M. V. L., Polis, I., & Van Ham, L. M. L. (2014). Comparison between symptomatic treatment and lomustine supplementation in 71 dogs with intracranial, space-occupying lesions. *Veterinary and Comparative Oncology*, 12(1), 67–77. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2012.00336.x>
- Venable, R. O., Saba, C. F., Endicott, M. M., & Northrup, N. C. (2012). Dexrazoxane treatment of doxorubicin extravasation injury in four dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240(3), 304–307. <https://doi.org/10.2460/javma.240.3.304>
- Williams, L. E., Rassnick, K. M., Power, H. T., Lana, S. E., Morrison-Collister, K. E., Hansen, K., & Johnson, J. L. (2006). CCNU in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(1), 136. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[136:cittoc\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[136:cittoc]2.0.co;2)

