

# CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES DE VEJIGA EN EL PERRO

ELENA M. MARTÍNEZ DE MERLO [1,2], LAURA ARCONADA [2], ANA M. PLEITE [2] Y CARMEN PÉREZ DÍAZ [1,2]

Dpto. Medicina y Cirugía Animal; Facultad de Veterinaria de la UCM

Hospital Clínico Veterinario Complutense

## INTRODUCCIÓN

Los tumores vesicales son poco frecuentes, representando solo el 1-2% de todos los tumores caninos. La mayoría de los casos (> 80%) corresponden con tumores malignos de origen epitelial, siendo el más común el carcinoma de células transicionales (CCT) que tiene su origen en las células del epitelio transicional cuya función es proteger a la vejiga de la acción de la orina. Otros tumores vesicales menos frecuentes son carcinoma de células escamosas, car-

cinoma indiferenciado y tumores de origen conjuntivo, fundamentalmente de tejido conectivo, muscular y vascular (tabla nº 1)

A pesar de su baja incidencia, los CCT son tumores complejos y de mal pronóstico, debido a la severidad de los signos clínicos asociados, a su comportamiento biológico agresivo y a la falta de tratamientos curativos.

## ETIOLOGÍA Y FACTORES PREDISPONENTES

Se considera que el CCT tiene un origen multifactorial; los principales factores asociados a su desarrollo son:

- **Raza:** Los Scottish Terriers representan la raza de mayor riesgo (15 veces superior a otras razas). Otras razas predisponentes son West Highland White Terriers, Fox Terriers, Jack Russell Terriers, Beagle, Bobtail y Teckel.



Foto nº 1: Doble contraste que pone de manifiesto la presencia de una masa vesical

- **Edad:** Los CCT afectan a animales de edad avanzada, con una media de 9,5 años.
- **Sexo:** Los CCT son mas frecuentes en hembras (con proporción 1,7-1,9 : 1).
- **Exposición a carcinógenos de la orina:** fundamentalmente la ciclofosfamida.
- **Exposición a insecticidas y herbicidas:** Varios estudios realizados en la raza de mayor riesgo (Scottish Terriers) demuestran que perros que están expuestos a herbicidas e insecticidas (empleados en el tratamiento de jardines) presentan mayor probabilidad de padecer CCT, pero el riesgo no es mayor si sólo han sido tratados con insecticidas. Dentro de los herbicidas se comprobó que el fenoxi herbicida (2,4 - D) era el causante de este efecto. Por otro lado, se ha descrito que perros tratados frente a pulgas y garrapatas con productos spot-on que contienen fipronilo o imidacloprida no tienen un riesgo mayor de padecer CCT, a diferencia del uso de productos antiguos cuyos principios activos contienen organofosforados, piretrinas, piretroides y carbamatos.
- **Obesidad y dieta:** El porcentaje de CCT es mayor en animales que presenten sobrepeso a causa del depósito de herbicidas e insecticidas en el tejido adiposo. Asimismo, en otro estudio llevado a cabo en

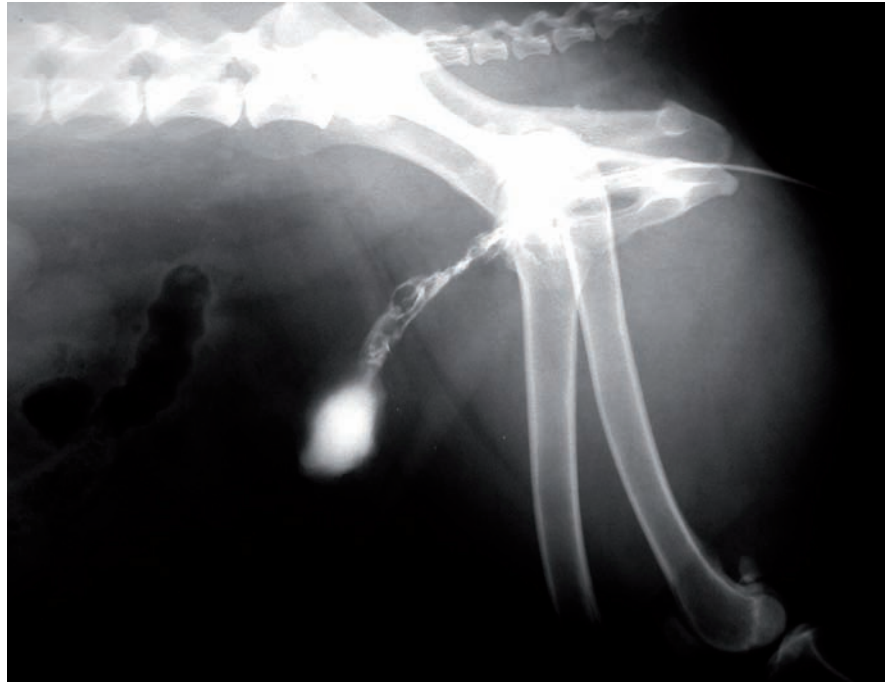


Foto nº 2: Uretrografía de contraste en el que se aprecian defectos de llenado por la afectación de la mucosa uretral como consecuencia de la diseminación de un CCT de origen vesical

**“Los CCT son tumores complejos y de mal pronóstico, debido a la severidad de los signos clínicos asociados, a su comportamiento biológico agresivo y a la falta de tratamientos curativos”**

la misma raza que los anteriores, se ha demostrado que el consumo de vegetales 3 veces por semana como mínimo, está asociado con una disminución del riesgo de desarrollar CCT (hasta un 70%).

- **Genéticos:** Los factores de riesgo genéticos son aún desconocidos.

**PRESENTACIÓN Y COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO**

Habitualmente, el CCT se localiza en el trigono vesical. Esta tendencia se debe, probablemente, a que la orina se deposita en esta zona por efecto de la gravedad, lo que conlleva la exposición crónica del epitelio urinario a las toxinas excretadas por la orina.

Puede presentarse como una lesión proliferativa tipo papilar (única o múltiple) o como un engrosamiento difuso de la mucosa.

La mayoría de los CCT presentan una elevada agresividad histológica (carcinomas poco diferenciados), por lo que el tumor no se limita a la mucosa, sino que infiltra las estructuras más profundas de la pared vesical (capas basales de la mucosa, capa muscular). Asimismo, es común la invasión de estructuras adyacentes como la uretra, los uréteres, la próstata, el útero o la vagina.

**Tabla 1: Principales tumores que pueden localizarse en la vejiga de la orina**

Benignos	Malignos
Leiomioma	CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES
Fibroma	Carcinoma de células escamosas
Hemangioma	Carcinoma indiferenciado
	Fibrosarcoma
	Leiomiosarcoma
	Rabdomiosarcoma
	Hemangiosarcoma
	Linfoma

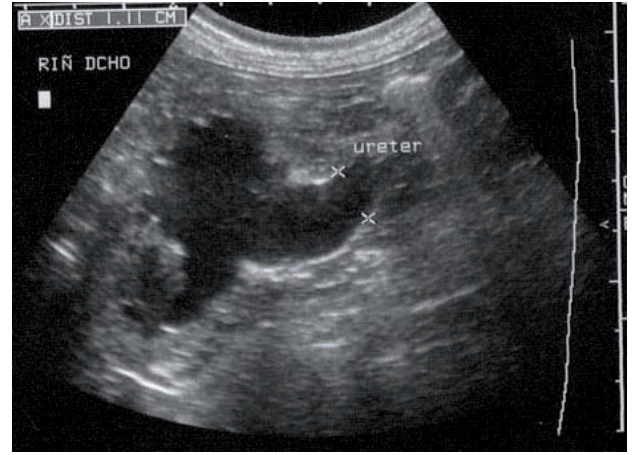
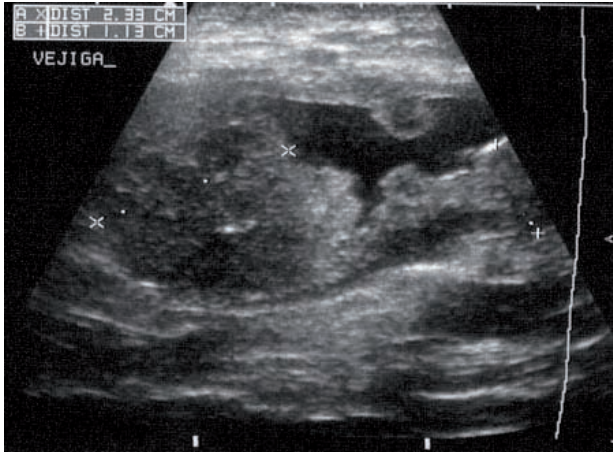


Foto nº 3: Ecografía en la que se pone de manifiesto la presencia de una masa vesical (foto 3a) y la dilatación de uréter y riñón consecuente al proceso obstructivo (foto 3b)

El potencial metastático de los CCT supera el 50%. Las metástasis pueden detectarse ya en el momento del diagnóstico o desarrollarse en animales tratados. Es frecuente la diseminación linfática a ganglios regionales, alcanzando órganos diana como el pulmón, bazo o hígado. Aunque con menor frecuencia, los CCT pueden metastatizar por vía hematógena a hueso, afectando a costillas, vértebras, humero y fémur.

En función del grado de afectación y/o diseminación, se establece la clasificación TNM. El estadio clínico así definido constituye el principal factor pronóstico del CCT (tabla nº 2).

**DIAGNÓSTICO**

Clínico

El motivo más frecuente de consulta de los animales afectados por CCT es la aparición de síntomas urinarios, provocados por la obstrucción parcial o completa (en casos avanzados) de las vías urinarias:

- hematuria
- estranguria

- polaquiuria
- disuria
- **incontinencia urinaria** (la compresión por parte de la masa de los nervios y músculo liso de la vejiga).

Es frecuente que estos animales respondan de forma inicial a tratamientos antibióticos (**los animales con CCT presentan un alto riesgo de padecer infecciones bacterianas secundarias**), pero es habitual que la sintomatología reaparezca al finalizar el tratamiento. Este patrón de comportamiento debe hacer sospechar que la causa subyacente de la infección sea un tumor.

En casos con afectación ósea pueden aparecer síntomas derivados del dolor (cojeras) o manifestaciones neurológicas debido a la compresión de la médula espinal o de las raíces nerviosas.

Otros síntomas inespecíficos (apatía, pérdida de peso, dolor abdominal) son poco frecuentes y sólo aparecen en casos avanzados.

**Debido a la inespecificidad de los síntomas, dentro del diagnóstico diferencial se deben incluir inflamaciones/infecciones recurrentes o persistentes de vías urinarias, cálculos urinarios u otras enfermedades neoplásicas.**

**Tabla 2: Clasificación TNM y tiempo de supervivencia**

	CLASIFICACIÓN	SUPERVIVENCIA MEDIA (días)
Tumor primario	T0 (no tumor)	
	T1 (tumor papilar superficial)	218
	T2 (tumor que afecta a capas profundas)	218
	T3 (tumor invadiendo órganos adyacentes)	118
Ganglios regionales	N0 (no afectados)	234
	N1 (afectados)	70
	N2 (regionales y lumbares afectados)	
Metástasis a distancia	M0 (ausentes)	203
	M1 (presentes)	105

**Tabla 3: Dosis y pauta de administración de los fármacos empleados en el tratamiento del CCT.**

FÁRMACO	DOSIS	PAUTA
PIROXICAM	0,3 mg/kg	Cada 24 horas/ P.O.
FIROCOXIB	5 mg/kg	Cada 24 horas/ P.O.
MITOXANTRONA	5 mg/m <sup>2</sup>	Cada 3 semanas/I.V.
CISPLATINO	70 mg/m <sup>2</sup>	Cada 21-28 días/I.V.
CARBOPLATINO	300 mg/m <sup>2</sup>	Cada 3 semanas/I.V.
DOXORRUBICINA	25-30 mg/m <sup>2</sup>	Cada 3 semanas/I.V.

**Laboratorial**

La analítica, normalmente, no permite diagnosticar los CCT; sin embargo, los datos obtenidos son importantes para determinar el grado de afectación de las estructuras urinarias y el estado general del paciente.

- **Análisis de sangre:** En la mayor parte de los casos, el hemograma es normal; sólo en casos de hematuria prolongada puede aparecer anemia por pérdida crónica de sangre; los parámetros bioquímicos tampoco muestran alteraciones, a no ser que exista un proceso obstructivo completo, que provoquero incremento de los valores de urea y creatinina.
- **Análisis de orina:** El urianálisis con cultivo y antibiograma debe realizarse de forma rutinaria, para

**“El motivo más frecuente de consulta de los animales afectados por CCT es la aparición de síntomas urinarios, provocados por la obstrucción parcial o completa [en casos avanzados] de las vías urinarias”**

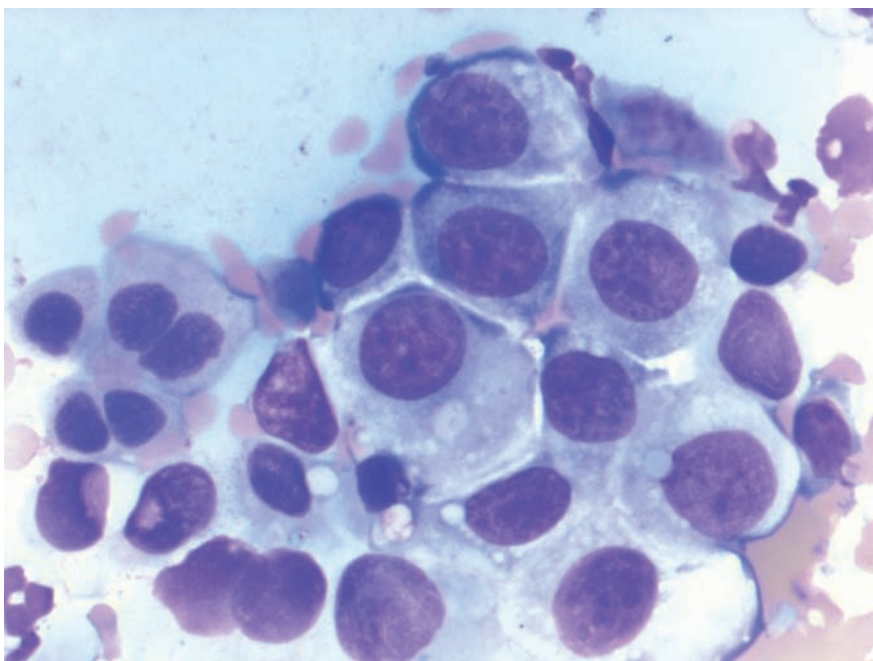
confirmar o descartar una posible infección urinaria. En el 30% de los casos, el sedimento urinario presenta células tumorales, pero son prácticamente indistinguibles de células epiteliales reactivas asociadas a procesos inflamatorios.

- **Test de antígeno urinario:** Es un test de aglutinación rápida desarrollado para permitir la detección cualitativa de CCT en orina. Requiere 0,5 ml de orina previamente centrifugada. El objetivo último de esta prueba diagnóstica es permitir un diagnóstico temprano y, como consecuencia, disminuir la morbilidad y mortalidad de este tumor. Aunque la sensibilidad de la prueba es alta, existe un alto porcentaje de falsos positivos, lo que condiciona su utilidad.

**Diagnóstico por la imagen**

Las pruebas de diagnóstico por imagen son esenciales en el protocolo diagnóstico de los CCT. Ante los síntomas urinarios inespecíficos, la radiología y/o la ecografía permiten determinar la existencia de masas vesicales, su localización y extensión, así como el grado de afectación de estructuras vecinas.

- **Radiología:** las radiografías simples no suelen mostrar alteraciones evidentes. Por el contrario, las de contraste son de gran utilidad en el diagnóstico de masas vesicales, ya que evidenciarán la presencia de la masa intraluminal, su localización y el estado de la mucosa. Se puede realizar una neumo-cistografía o un doble contraste (Foto nº 1 y 2). En casos en que se sospeche de afectación



**Foto nº 4: Citología de orina (tinción: May Grünwald Giemsa) en la que se observa un grupo de células transicionales con núcleos activos.**

de vías urinarias altas (hidroureter y/o hidronefrosis por procesos obstructivos) es necesario realizar una urografía descendente. Por otra parte, **la radiografía torácica es esencial para confirmar/descartar la presencia de metástasis pulmonares.**

- **Ecografía:** la ecografía es una técnica esencial en el diagnóstico de los CCT. Permite definir el tamaño y la localización exacta del tumor, así como la valoración de la afectación de estructuras vecinas (uréteres, riñón, próstata, útero) (**Foto nº 3a y 3b**). También proporciona información sobre la posible afectación de ganglios regionales u otros órganos diana. Por último, la ecografía permite guiar la toma de muestras citológicas o de biopsias.

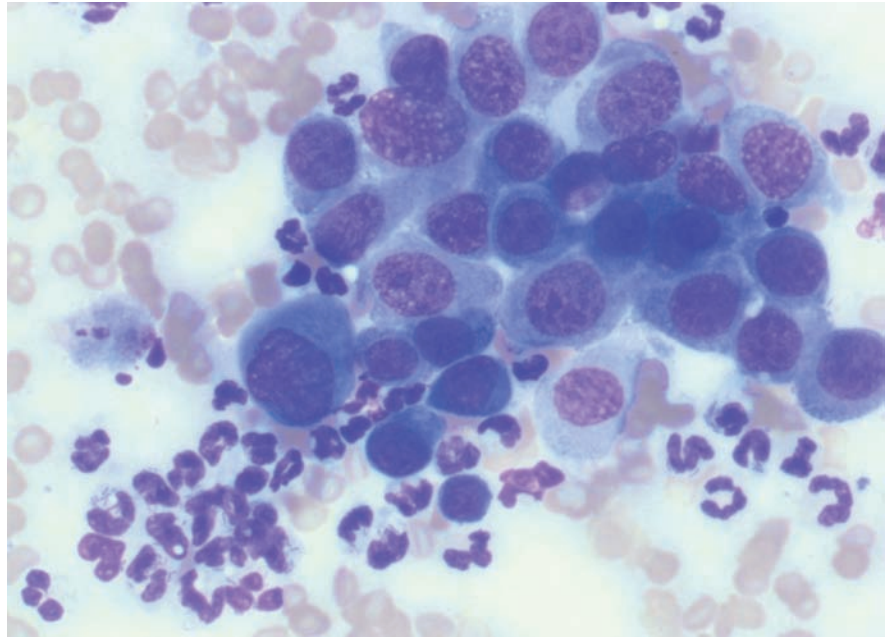
- **Cistoscopia:** las técnicas endoscópicas permiten, además de observar la masa y el estado general de la mucosa vesical, la obtención de biopsias para su estudio histopatológico.

### Histopatológico

Aunque los síntomas clínicos y las pruebas de diagnóstico por imagen permiten establecer un diagnóstico presuntivo de CCT, **la única forma de diferenciarlo de otras lesiones que cursan con presencia de masas vesicales/uretrales (cistitis/ uretritis granulomatosa; cistitis polipoide; otros tumores) es mediante el estudio histopatológico del tejido afectado.**

Las lesiones tumorales de la mucosa vesical pueden evaluarse mediante punción con aguja fina percutánea; sin embargo, la realización de esta técnica es controvertida, ya que se han descrito casos de diseminación de carcinomas vesicales a través del trayecto de la aguja con presencia de lesiones tumorales por implantación. **A pesar de que el riesgo es bajo, se recomienda reservar esta técnica sólo a aquellos casos en los que es imposible realizar un sondaje uretral.**

La toma de muestras mediante sondaje traumático proporciona buenos resultados. Después de vaciar la vejiga, se introduce la sonda hasta alcanzar la zona que se quiere evaluar (guiados por la ecografía) apoyando los orificios



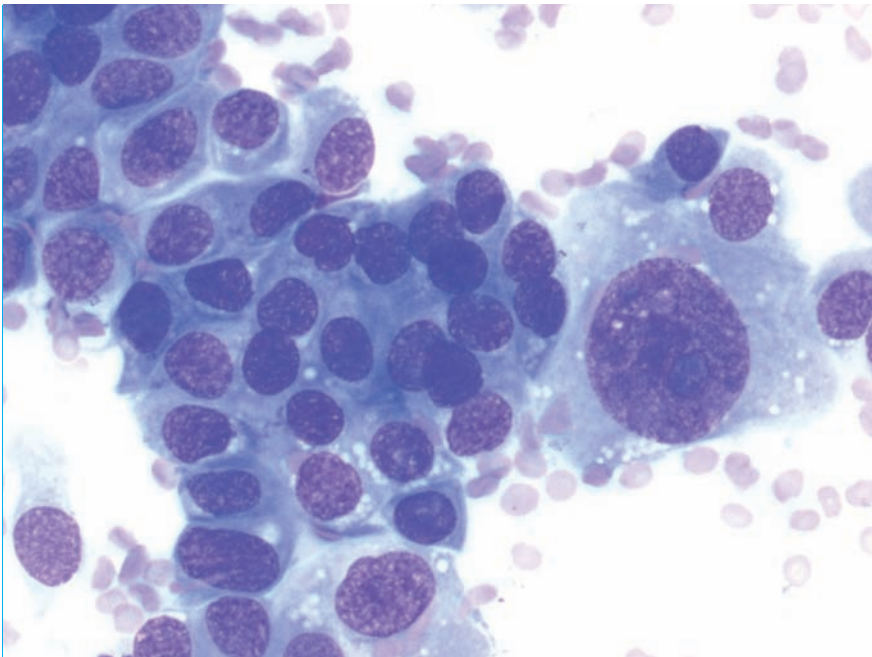
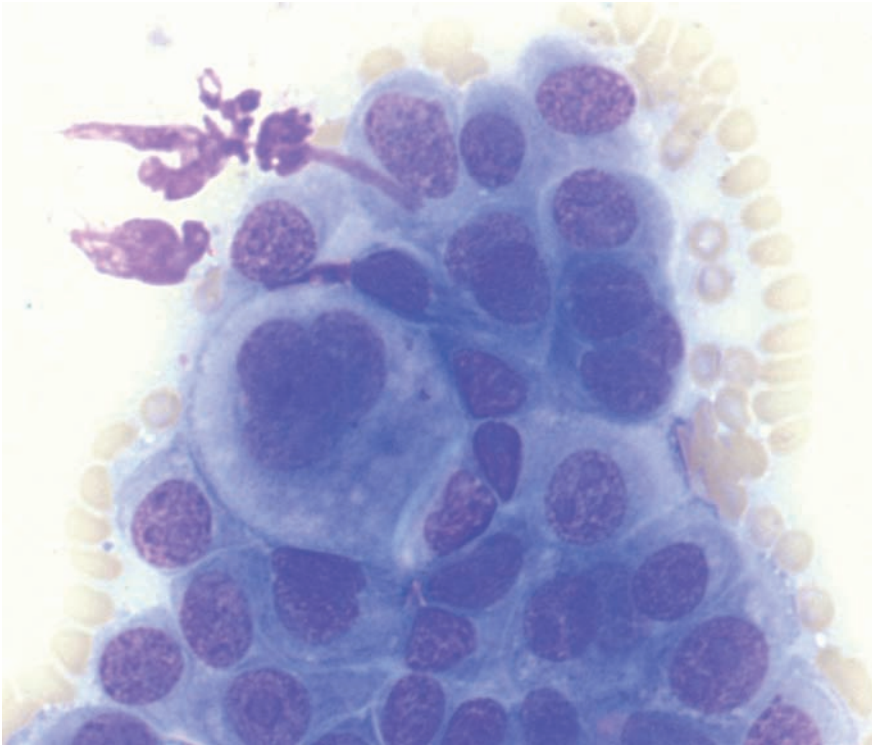
**Foto nº 5: Citología vesical en la que se observan numerosos neutrófilos con presencia de bacterias intracelulares y un grupo de células transicionales con cambios nucleares que pueden ser primarios neoplásicos o secundarios a la infección (tinción: May Grünwald Giemsa)**

sobre la lesión. A continuación, se procede a realizar un raspado vigoroso con la punta de la sonda con el fin de conseguir una intensa descamación de la mucosa. El raspado se puede combinar con la aspiración mediante una jeringa o, incluso, con un lavado enérgico con una pequeña cantidad de suero salino. La aspiración mantenida mientras se raspa y se extrae la sonda permite conseguir un vacío que facilita la liberación de tejido en la sonda a través de sus orificios. El material recogido en la punta de la sonda se expulsa sobre un portaobjetos y se procede a realizar una extensión para proceder a su tinción con las técnicas citológicas habituales. En ocasiones es posible obtener fragmentos de mucosa con los que realizar una impronta o, incluso, un estudio histopatológico.

Si se observa una intensa descamación celular al evaluar el sedimento en fresco es posible realizar un estudio citológico de la orina (**Foto nº 4**). Las muestras más idóneas proceden de micciones espontáneas; se prefiere que las muestras no se obtengan después de largos periodos de retención urinaria, ya que la permanencia prolongada de las células en el ambiente tóxico de la orina conduce a intensos fenómenos degenerativos que distorsionan significativamente su morfología.

El diagnóstico citológico de CCT debe realizarse con mucha precaución. A las diferencias intrínsecas que presenta el epitelio de transición en condiciones de normalidad, se unen los intensos cambios displá-

**“El potencial metastático de los CCT supera el 50%. Las metástasis pueden detectarse ya en el momento del diagnóstico o desarrollarse en animales tratados”**



**Fotos nº 6 y 7: Citologías vesicales en las que se observan células transicionales con numerosas atipias nucleares en ausencia de inflamación (tinción: May Grünwald Giemsa)**

cos y/o reactivos inducidos por procesos inflamatorios. Por ello, **sólo puede establecerse un diagnóstico de neoplasia cuando se observan marcadas atipias celulares en ausencia de inflamación.** El problema reside, entonces, en la elevada frecuencia en que coexisten los CCT y los procesos inflamatorios/infecciosos (Foto nº 5). En estos casos mixtos puede ser conveniente realizar una segunda toma de muestras después de tratar el proceso inflamatorio/infeccioso, con el fin de determinar si los cambios celulares sugestivos de neoplasia se mantienen.

Los carcinomas de células transicionales se caracterizan por un incremento significativo en el número

de células exfoliadas, que pueden aparecer individuales o en grupos. Estos grupos suelen ser de gran tamaño, muy desorganizados, constituidos por células que muestran cambios anaplásicos evidentes; las variaciones en la tinción citoplasmática son muy marcadas, oscilando entre la palidez y una intensa basofilia. También se observan grandes variaciones en el tamaño celular, llegando a observar células gigantes, con núcleos que muestran anisocariosis, nucléolos prominentes e irregulares y cromatina fuertemente condensada. Es frecuente la presencia de células binucleadas y se observan imágenes de moldeado celular y nuclear (**Fotos nº 6 y 7**). Se pueden observar mitosis, pero su ausencia no descarta neoplasia. En ocasiones, las células transicionales neoplásicas muestran características de células escamosas, por lo que es imposible diferenciarlos de carcinomas de células escamosas

Al igual que la citología, la biopsia percutánea está desaconsejada por el riesgo de diseminar el proceso por el trayecto de la biopsia. Es preferible, por lo tanto, realizar la toma de muestras mediante cistoscopia (teniendo en cuenta que si las biopsias son muy superficiales pueden mostrar sólo el proceso inflamatorio superficial asociado) o cistotomía

## TRATAMIENTO

**Los objetivos del tratamiento en el CCT son el control regional del crecimiento de la neoplasia y la prevención de metástasis a distancia.**

La meta del tratamiento regional incluye alivio de los síntomas urinarios, mantenimiento de la continencia urinaria y la prevención de hidroureter e hidronefrosis.

Las modalidades terapéuticas incluyen cirugía, radioterapia o quimioterapia. Puede ser necesario establecer tratamientos combinados.

**Cirugía:** El tratamiento quirúrgico del CCT depende de la extensión y localización en el momento del diagnóstico, la presencia de metástasis y la existen-

cia de enfermedades concurrentes (insuficiencia renal, obstrucción uretral/ureteral, infección urinaria o urolitiasis). Existen varias alternativas (cirugía curativa, cirugía citoreductiva, cirugía paliativa), dependiendo del grado de extensión y de la zona de la vejiga afectada.

Si el CCT se localiza en el trigono vesical o en la parte proximal de la uretra es prácticamente imposible realizar una cirugía agresiva completa. En estos casos, una alternativa es practicar una cirugía citoreductiva combinada con quimioterapia.

En tumores localizados en el ápex es posible realizar una cistectomía parcial. Si se preserva el trigono, se puede extirpar hasta un 80% del total de la vejiga, con un retorno a la funcionalidad normal de la misma en unos meses. Si el tumor afecta la zona de entrada de los uréteres, se puede realizar la reimplantación de los mismos en la porción sana de vejiga. Es necesario dejar un margen de, al menos, 1 cm de tejido sano alrededor para disminuir la probabilidad de recidiva. **Los CCT son tumores altamente exfoliativos, por lo que la manipulación quirúrgica debe ser muy cuidadosa, creando siempre un doble campo y cambiando tanto el material como los guantes al finalizar la escisión.**

Es posible, técnicamente, realizar una cistectomía total, con técnicas de desvío de la orina a otros órganos (fundamentalmente a tracto gastrointestinal, en particular a colon mediante una anastomosis ureterocolónica); sin embargo, el tiempo de supervivencia es corto y existen numerosas complicaciones asociadas: vómitos, anorexia, acidosis metabólica, pielonefritis y problemas neurológicos.

En aquellos casos en que la cirugía sea imposible y la obstrucción urinaria sea completa, se pueden colocar tubos de cistotomía permanentes, mientras se aplica el tratamiento médico.

**Radioterapia:** aunque ha sido utilizada de forma satisfactoria en el control del crecimiento del CCT, su uso está limitado por las complicaciones locales derivadas, como fibrosis de la vejiga, estenosis uretral, heridas, irritación, cistitis, incontinencia urina-

**“Los objetivos del tratamiento en el CCT son el control regional del crecimiento de la neoplasia y la prevención de metástasis a distancia”**

ria y efectos tóxicos en los órganos adyacentes.

**Quimioterapia**

La quimioterapia está indicada en animales en los que el tratamiento quirúrgico no es posible o de forma adyuvante a la cirugía para el control de la enfermedad residual y metastásica (tabla nº 3).

- **AINEs:** los antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la COX-2 constituyen una alternativa médica eficaz para el tratamiento de los CCT. El piroxicam es el fármaco de eficacia más contrastada. Esta com-

probado que este AINE tiene efectos antitumorales, aunque su mecanismo de acción exacto no se conoce totalmente (induce apoptosis tumoral y aparentemente tiene efecto antiangiogénico). Constituye la primera opción terapéutica es casos inoperables. **Su empleo proporciona mejoría de los síntomas clínicos en la mayor parte de los casos (80% de respuestas subjetivas) y respuestas objetivas de estabilización o regresión tumoral (en su mayoría parcial, aunque se han descrito casos de respuesta completa).** El principal efecto secundario del piroxicam es la potenciación de úlceras gastroduodenales. Si se presentan vómitos, melena o anorexia (15% de los casos) debe suspenderse el tratamiento. Actualmente, se está valorando si otros AINEs pueden tener un efecto semejante al del piroxicam. Los estudios preliminares muestran que el firocoxib puede tener un potencial terapéutico equiparable, con la ventaja añadida de que su toxicidad digestiva es menor.

- **Mitoxantrona:** Constituye el fármaco quimioterápico que ha demostrado mayor eficacia en el tratamiento del CCT. **La combinación con AINEs proporciona los mejores periodos de supervivencia de todos los protocolos médicos.** Puede emplearse desde el momento del diagnóstico o dejarse como segunda fase de tratamiento cuando los AINEs fallan o disminuye su eficacia.

- **Derivados del platino:** La combinación de cisplatino y piroxicam muestra buenas respuestas antitumorales. Sin embargo, el potencial nefrotóxico de este protocolo limita su empleo. Actualmente, es de elección el empleo de carboplatino, sobre todo asociado a AINEs, aunque los tiempos de remisión y supervivencia son relativamente cortos.

- **Doxorubicina:** La combinación de doxorubicina y cisplatino puede ser de utilidad en CCT resistentes a otros tratamientos médicos

**Tratamiento paliativo**

Por la alta incidencia de infecciones secundarias al CCT, es reco-

**Tabla 4: Tiempos de supervivencia en función del protocolo médico empleado**

	Supervivencia media (días)	Remisión parcial o completa
Piroxicam	195	18%
Mitoxantrona + piroxicam	291	35.4%
Cisplatino + piroxicam	246	71.4%
Cisplatino	130	12%

**mendable emplear tratamientos antibióticos mantenidos.** En medicina humana, existen estudios que muestran el efecto antiproliferativo e inductor de la apoptosis del ciprofloxacino en células vesicales tumorales. Extrapolando estos resultados, este grupo puede constituir la primera opción antibiótica.

### PRONÓSTICO

**A pesar de la malignidad del CCT, con un tratamiento adecuado, muchos pacientes tienen supervivencias prolongadas manteniendo una buena calidad de vida (tabla nº 4). La supervivencia media obtenida en varios estudios excede los 6 meses y puede superar el año en un porcentaje significativo de casos. El principal factor pronóstico relacionado con el tiempo de supervivencia es el estadio clínico en función de la clasificación TNM.**

### BIBLIOGRAFÍA

- Anderson, SM: Ureterohysterectomy in the dog. Vet. Surg. 1990 vol. 19, p.55-56.
- Aranha, O; , Wood, DP; Sarka, FH: Ciprofloxacin mediated cell growth inhibition, S/G<sub>2</sub>-M cell cycle arrest, and apoptosis in a human transitional cell carcinoma of the bladder cell line. 2000. Clin. Cancer Res., vol. 6, pp. 891-900
- Borjesson, DL; Christopher, MM; Ling, GV: Detection of canine transitional cell carcinoma using a bladder tumor antigen urine dipstick Test. 1999. Vet. Clin. Pathol., vol. 28, p. 33-38
- Boria, PA; Glickman, NW; Schmidt, BR y col: Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. 2005. Vet. and Comp. Oncol, vol. 2, pp.73-80.
- Chun, R ;Knapp, DW; Widmer, WR y col: Phase II clinical trial of carboplatin in canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder.1997. J Vet. Intern. Med., vol. 11, p. 279-283
- Dupuy, A: Tratamiento quimioterápico del carcinoma de células de transición de la vejiga urinaria en dos perros. 2005. Clin, vet. Peq. Anim., vol. 2, pp.89-97.
- Fineman, L: Difficulties in diagnosing transitional cell carcinoma. 2006. [www.vetmedpub.com](http://www.vetmedpub.com)
- Glickman, LT; Raghavan, M; Knapp, DW y col: Herbicide exposure and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. 2004. JAVMA, vol. 224, p. 1290- 1297
- Greene, SN; Lucroy, MD; Greenberg, CB y col: Evaluation of cisplatin administered with piroxicam in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. 2007. JAVMA, vol. 7, pp.1056-1060.
- Heller, DA; Lorimier; LP de; Fran, TM: An update on diagnosing and treating urinary bladder transitional cell carcinoma in dogs. Vet. Med., 2006, vol. 101, p. 369-380.
- Henry, CJ; Tyler, JW; McEntee, Mc; Stokol, T y col: Evaluation of a bladder tumos antigen test as a screening test for transitional cell carcinoma of thr lower urinary tract in dogs. 2003. AJVR, vol. 64, p. 1017-1020.
- Khan, KN; Knapp, DW; Denicola, DB y col: Expression of cyclooxygenase-2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs. 2000. AJVR, vol. 5, pp.478-481.
- Knapp, DW: Tumors of the urinary system. En: Withrow, SJ; Vail, DM (ed). Small animal clinical oncology (4ª ed). 2007. Saunders, Missouri. pp.649-654.
- Lanore, D; Delprat, C; Principales Agentes. En: Lanore, D; Delprat, C. (ed). Manual de Veterinaria Quimioterapia anticancerosa. Ed. Masson, Barcelona. p. 88-102
- Lanz, OI: Urinary system. En: Slatter, DH (ed):Textbook of small animal surgery. 3ª ed. Ed. Saunders, Philadelphia, 2003. p. 2451-2456.
- Montgomery RD; Hanks GH: Ureterocolonic anastomosis in a dog with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. JAVMA. 1987, vol. 190, p.1427-1429.
- Mutsaers, AJ; Widmer, WR; Knapp, DW: Canine transitional cell carcinoma. 2003. J Vet. Intern. Med., vol. 17, pp.136-144.
- Perry, RE; Weller, RE; Dagle, GE y col: Transitional cell carcinoma of the bladder with skeletal metastases in a dog. 1989. JAAHA, vol. 25, pp.547-550.
- Poirier, VJ; Forrest, LJ; Adams, WM y col: piroxicam, mitoxantrone, and coarse fraction radiotherapy for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder in 10 dogs: a pilot study. 2004. JAAHA, vol. 40, p. 131-136
- Raghavan, M; Knapp, DW; Bonney, PL y col: Evaluation of the effect of dietary vegetable consumption on reducing risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. 2005. JAVMA, vol. 225, p. 94-100
- Raghavan, M; Knapp, DW; Dawson, MH y col: Topical flea and tick pesticides and the risk of the urinary bladder in Scottish Terriers. 2004. JAVMA, vol. 225, p. 389-394.
- Smith JD; Stone EA; Gilson SD: Placement of a permanent cystotomy catheter to relieve urine outflow obstruction in dogs with transitional cell carcinoma. JAVMA, 1995, vol. 206, p.496-499.
- Stone EA; Withrow SJ; Page RI y col: Ureterocolonic anastomosis in ten dogs with transitional cell carcinoma. Vet. Surg. 1988, vol 17, p. 147-153.
- Stone, EA; George TF; Gilson, SD; Page, RL: Partial cystectomy for urinary bladder neoplasia: surgical technique and outcome in 11 dogs. J Small Anim. Pract. 1996, vol.37, p.480-485.
- Upton, ML; Tangner, CH; Payton, ME: Evaluation of carbon dioxide laser ablation combined with mitoxantrone and piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma. JAVMA. 2007, vol. 228, p. 549-552.
- White, RN: Tumours of the urogenital tract. En: Dobson, JM; Lascelles, BDX (ed). BSAVA Manual of canine and feline oncology (2ª ed). 2003. Blackwell, Londres. pp.245-248.