

BİR DORU ATTA MALİGN MELANOM OLGUSU

Cemalettin Köküslü¹ Osman Kutsal² A. Taşkın Özdemir³

A case of malignant melanoma in a bay horse

Summary: *A case of malignant melanoma in a male bay Dutch horse about 12 years old is described with the pathological findings. The spleen weighed 9.5 kg. The liver weighed 22 kg. was very greatly enlarged, and showed numerous secondary growths from 0.5 to 5 cm in diameter. Stomach, small intestine, rectum, right kidney, surrenal, peritoneum, pancreas, lungs, pericardium, heart, aorta, mm.² intercostales, m. splenius, m. cleidocephalicus, m. biceps femoris, m. semitendineus, m. semimembranosus, mesenteric, portal, mediastinal, bronchial, prescapular, submandibular and sublingual lymph nodes, thyroid, gl. parotis and hypophyse showed metastatic growths. The histological findings of melanomas were discussed and illustrated. Many giant cells were observed in some metastatic growths.*

Özet: *Oniki yaşında, Hollanda ırkı, doru, erkek bir atta generalize malign melanom olgusu incelendi. Tümörün kuyruk altından itibaren anüs çevresine doğru nodüler kitleler halinde geliştiği görüldü. Nekropside dalağın 9.5 kg., karaciğerin ise 22 kg. ağırlığa ulaştığı tesbit edildi. Tümörün, dalak ve karaciğerden başka mide, ince bağırsak, rektum, sağ böbrek, adren, a. renalis üzeri, karın boşluğunda yağ dokusu içinde, pankreas, akciğer, perikart, kalp, aorta, interkostal kaslar, iskelet kasları (m. splenius, m. cleidocephalicus, m. biceps femoris, m. semitendineus, m. semimembranosus), lenf yumruları (mezenteriyal, portal, mediastinal, bronşiyal, preskapular, submandibular, sublingual), tiroid, gl. parotis ve hipofizde metastazlarına rastlandı. Histolojik olarak, tümörel kitleleri oluşturan hücreler epiteloit ve iğ şeklindeydi. Melanin pigmenti bazı tümör hücrelerinde çok görüldüğü halde bazılarında hiç görülmedi. Seyrek olarak mitotik figürler ve çok sayıda dev hücreleri gözlemlendi.*

1 Prof. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara.

2 Araş. Gör. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara.

3 Vet. Hekim, A.Ü. Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara.

Giriş

Evcil hayvanların pigment dokusu tümörleri, melanin yapan hücrelerin oluşturduğu bir grup neoplastik üremeleri kapsar. Bu tümörler, benign melanom (junctional melanocytoma–Dermal melanocytoma) ve malign melanom olarak klasifiye edilir. Malign melanom ise ayrıca epiteloid, iğ ve miks olarak üç tip gösterir (11, 20, 24).

Melanositlerin üremesiyle oluşan tümörlere köpek (1, 4, 14, 15), at (2, 19, 21) ve bazı domuz cinslerinde (22) sık olarak, sığır (5,6) ve keçide (17) az, kedi ve koyunlarda (3, 11, 16, 20) ise çok az olarak rastlanır.

Sundberg ve ark. (21), melanositlerden ibaret tümörlerin atta görülen neoplazmaların % 3.8'ini teşkil ettiğini bildirmiştir. Baker ve Leyland (2) da 1958–1973 yılları arasında inceledikleri olgularda malign melanomların % 4.8 oranında olduğunu belirtmişlerdir.

Melanositlerin oluşturduğu tümörlerin genellikle kır ve beyaz donlu atlarda sık görüldüğü (5, 6, 10, 11), bunun renkli atlarda görülemeyeceği anlamına gelmediği (10), ancak renkli atlarda bazen rastlanabileceği (13, 20) vurgulanmıştır.

Bu tümöre 6 yaşın üzerindeki atlarda rastlandığı (6, 8, 11, 20), genç atlarda ve taylarda ise nadiren görüldüğü ve konjenital olduğu (5, 7, 9), tümörün gelişiminde ise cinsiyetin bir öneminin olmadığı (21) bildirilmiştir.

Melanositlerin oluşturduğu tümörler atlarda genellikle derinden orijin alır. Asıl yerleşim yeri daha çok perineum, perianal ve kuyruk kökü altı olmasına rağmen diğer bölgelerde de (kulak, boyun, bacaklar, genital organ) az da olsa şekillendiği bildirilmektedir (5, 6, 8, 10, 20, 21). Hamilton ve Byerly (9) 6 aylık bir tayda bel bölgesinde, Cox ve ark. (7) ise 2 haftalık bir tayda sol göğüs bölgesinde konjenital olarak gelişmiş tümöral kitleler saptamışlardır.

Malign melanomlar hızla gelişen kitleler halinde büyürler. Böyle tümöral kitlelerin makroskopik görünümünü pigmentsiz olabileceği gibi, açık gri renkten koyu kahverengi ve siyaha kadar değişen renklerde de olabilir. Sıklıkla ülserleşip, sekonder enfeksiyonlara maruz kalabilir (10, 11).

Bu tümörleri makroskopik görünümüne bakarak teşhis etmek, özellikle amelanotik yapıda, oldukça zordur. Ancak mikroskopik

inceleme ile tanı konabilir (10). Mulligan (14, 15), özellikle köpeklerde melanositlerin oluşturduğu tümörlerde, makroskopik tanıda benign veya malign melanomlar için kitle boyutunun önemini vurgulamıştır. Buna göre; genellikle kitle 1 cm. den küçükse benign, 2.5 cm. den büyükse malign yapıda olur.

Malign melanomlar orijinini epidermisle dermisen birleşim yerinden alırlar. Anaplastik melanositlerin epidermisten dermise doğru akışları ile dermiste geniş alanlar halinde tek veya düzensiz adacıklar oluştuğu görülür. Tümör hücreleri epidermisen üst kısımlarına da yayılarak sıklıkla ülserleri oluştururlar. Tümör hücreleri epiteloïd, spindle(iğ) hücre tiplerinden veya herikisinin karışımı şeklinde olabilir. Tümörde pleomorfizm belirgin derecededir. Tümör hücreleri bazen alveolar yapılar da oluşturabilir. Amelanotik malign melanomlarda hücreler çoğunlukla iğ şeklindedir ve fibrosarkomları andırır. Bazen de tümörde epiteloïd hücreler daha çok görülürse, tümör indifferensiye karsinom olarak tanımlanır. Az da olsa mitotik figürlere rastlanır (7, 9-11, 20, 24). Dev hücreleri bazen bulunabilir (11, 20).

Malign melanomlarda melanin değişik miktarlarda görülür ve tümörlerin çoğunda oldukça fazla bulunur. Ancak bazı malign melanomlarda (özellikle epiteloïd tipte), hematoxylin-eosin ile boyamalarda melanin pigmenti görülmeyebilir. Bu tip tümörlerin tanısında ammonium silver nitrat boyası yardımcı olabilir (10, 24).

Malign melanomlar orijinlerine bakmaksızın lenf kanalları ve kan damarları yoluyla metastaz yapar. İlk metastaz yeri genellikle bölgesel lenf düğümüdür. İç organlardan ise öncelikle akciğerlere metastaz yaparlar. Pekçok olayda yaygın metastazların görülebildiği ve dalak, karaciğer, böbrek, merkezi ve perifer sinir sistemi, kan damarları, kemik ve kalp metastazlarının olabileceği bildirilmiştir (9-11, 20). Traver ve ark. (23), bir atta sağ paralumbar kaslar arasına yayılarak intervertebral boşlukta L₅ ve L₆ arasından epidural boşluğa yayılan ve hayvanda posterior paresis meydana getiren melanoma rastlamışlardır. Schott ve ark. (18), 2 gri donlu atta medulla spinalise C₇ ve T₁ arasında basınç yapan melanositik kitlenin varlığını saptamışlardır. Aynı çalışmadaki atlardan birinde ise 1.3 mm arasında değişen büyüklükte kitlelerin inguinal, iliak, mezenterik, torasik, servikal ve mandibular lenf düğümleri ile inguinal ve iliak bölgede subkutiste, ince bağırsak submukozasında, perirenal yağ dokusunda ve göğüs boşluğunda metastazlar gözlemişlerdir.

Milne (12), 8 yaşında, gri donlu ponyde boyun kasları arasında, dalak, karaciğer, böbrek kapsulası, mediastinum, pleuranın parietal ve visseral yaprakları ile perikardiumda değişik büyüklükte ve çok sayıda melanotik kitleler tesbit etmişlerdir.

Sohrabi Haghdoost ve Zakarian (19) yaptıkları çalışmada 8 yaşında, gri donlu, dişi bir katırda kalpte sol ventrikülde 3 cm., epifizde 1 cm. ve hipofizde de 1.5 cm. çapında melanotik kitleler ile 7 yaşında bir atta aortanın adventisyasında 2 cm. çapında tümöral bir kitle saptamışlardır.

Mostafa (13) ise 15 yaşında, doru bir arap atında kuyruk altından ve anüs çevresinden gelişen bir malign melanomun, dalak, karaciğer, her iki böbrek, pankreas, periton, mezenteriyal lenf yumrusu, akciğerler, mediastinal ve bronşiyal lenf yumruları, kalp, perikardium, diyafram, çeşitli bölge kasları ile femurda kemik iliği metastazlarına rastlamıştır.

Tümörün klinik ve patolojik bulgularının tanımlanmasındaki amaç; bu tümöre ait bir yayının ülkemizde bulunmayışı ve olgunun doru bir atta gelişmesinin özellik arz etmesidir.

Materyal ve Metot

A.Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı kliniğine getirilen 12 yaşında, Hollanda ırkı, doru, erkek at hayvan sahibinin isteği üzerine; Combelen (Bayer, propionyl-promazine 12.88 mg/ml) 0.75 ml/100 kg dozunda hesaplanarak 3 ml miktarında i.v. uygulanmasıyla sağlanan sedasyon sonrasında, Pentothal sodium (Abbott, thiopentone sodium BP 0.5 g)'un 1 g/90 kg dozunda toplam 4.4 g i.v. uygulanmasıyla hayvan genel anestezi altındayken, Lysthenon forte (Fako, süksinil-bis-kolin klorür 20 mg/ml) 20 ml miktarında i.v. uygulanıp solunum blokajıyla uyutuldu.

Hayvanın sistematik otopsisı yapılarak, alınan organ örnekleri % 10'luk tamponlu formalinde tesbit edildi. Parafin bloklarından elde edilen 5-6 μ kalınlığındaki kesitler hematoxylin-eosin ile boyandı.

Bulgular

a) Klinik Bulgular

Hayvan sahibi 5 ay önce doru atın kuyruğunun lateral kısmından fındık büyüklüğünde bir kistin alındığını bildirmiştir. Bu operasyondan yaklaşık 1.5 ay sonra operasyon bölgesindeki yara iyileşmemiş ve enfekte olmuştur. Yapılan tedaviye rağmen yaralı bölge giderek genişlemiş, kuyruk altına ve anüs çevresine yayılarak fındıktan ceviz büyüklüğüne varan kitleler oluştuğu görülmüştür. (Şekil 1, 2) Bu dönemde kuyruk altından yapılan biyopside yassı hücreli kanser tanısı konulmuştur.



Şekil 1., 2. Doru atın kuyruk altı derisinde şekillenen ülserleşmiş malign melanom.
(The ulcerated malignant melanoma in the skin, the underside of the root of the tail a male bay Dutch horse).

Hayvan, genel durumunun giderek bozulması, karın altında ödem şekillenmesi ve kaşektik bir hal alması nedeniyle sahibinin isteği üzerine uyutulmuştur.

b) Makroskopik bulgular

Nekropside dalağın 9.5 kg olduğu ve 1-7 cm boyutlarında boz beyaz renkte, çok sayıda nodüler kitleler içerdiği gözlemlendi. Kara-

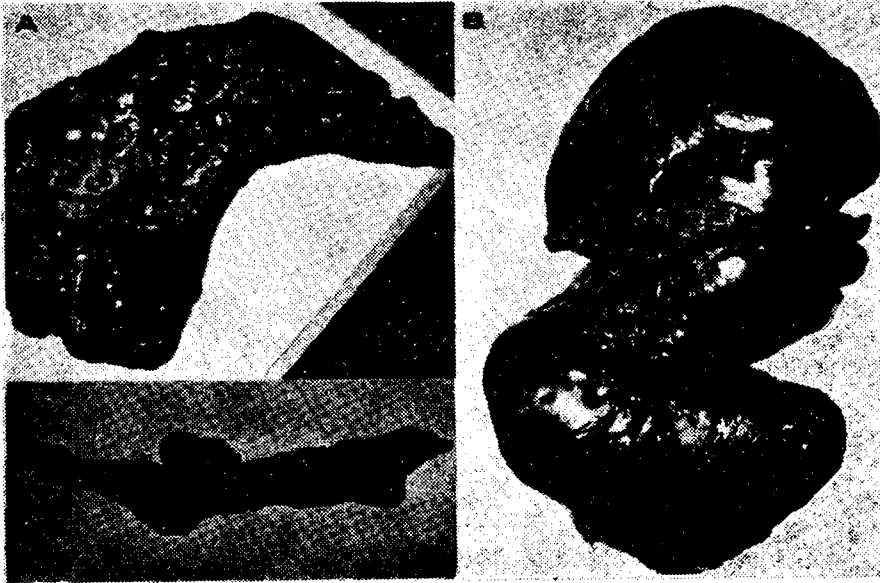
ciğerin de 0.5-5 cm boyutlarında ve boz beyaz renkteki nodüller nedeniyle 22 kg ağırlığa ulaştığı, ayrıca portal lenf yumrusunda da bir metastatik nodülün varlığı saptandı (Şekil 3 A, B).

Midede pilorusa yakın bölgede 4.5 cm çapında, mukoza yüzeyi ülserli olan ve serozaya kadar taşkınlık gösteren bir nodül görüldü.

İnce bağırsakların jejunum ve ileum bölgelerinde 1.5-3 cm boyutlarında, yüzeyi ülserli 3 adet nodül dikkati çekti. Ayrıca mezenteriyal lenf yumrusunda da metastatik kitlelere rastlandı. Yine pelvis boşluğunda rektum serozası üzerinde de tümöral kitleler gözlemlendi.

Sağ böbrekte korteks kısmında 1 cm çapında yanyana iki tümöral alandan biri koyu esmer renkte pigmentli olup, diğeri boz beyaz renkteydi. Yine adrenal bezin kesit yüzeyinde ve a. renalis'in adventisyası üzerine yapışık olarak yağ dokusu içinde şekillenmiş metastatik tümöral kitleler saptandı. Ayrıca karın boşluğunda yağ dokusu içinde çeşitli büyüklükte tümöral kitleler de bulunmaktaydı.

Pankreasta 3 mm-1.5 cm çapında metastatik odaklar gözlemlendi (Şekil 3 C).



Şekil 3. Tümörün makroskopik görünümü. (The macroscopical appearance of malignant melanoma). Dalak (A), karaciğer (B) ve pankreas (C) metastazları. (The metastasis of spleen (A), liver (B) and pancreas (C)).

Göğüs boşluğunda sol 7. ve 8. kostalar arasında interkostal kaslarda 15 cm lik bir alanı içine alan tümöral kitle saptandı.

Her iki akciğerin büyümüş olduğu ve hemen bütün loplarda fındık büyüklüğünden çocuk başı büyüklüğüne kadar varan tümöral kitleler görüldü. Bu kitlelerin bazıları koyu esmer pigmentli görünüşteydi. Mediastinal ve bronşiyal lenf yamrularında metastatik kitlelere rastlandı.

Perikart üzerinde, incili tüberkülozu andıran görünüşte, koyu esmer pigmentli, irili ufaklı üremeler bulunmaktaydı. Aynı görünüm kalpte atriumlar üzerinde de mevcuttu. Ayrıca kalp kasında 0.5-1 cm çapında birkaç boz beyaz renkte metastatik alan saptandı. Aortanın perikart içinde kalan bölümünde intimaya yapışık olarak 0.7 x 2.5 cm boyutlarında, ayrıca adventisyaya yapışık olarak yerleşme gösteren 1.5 x 2.5 cm boyutlarında boz beyaz renkte, 5 cm aralıkla iki metastatik kitle bulunmaktaydı.

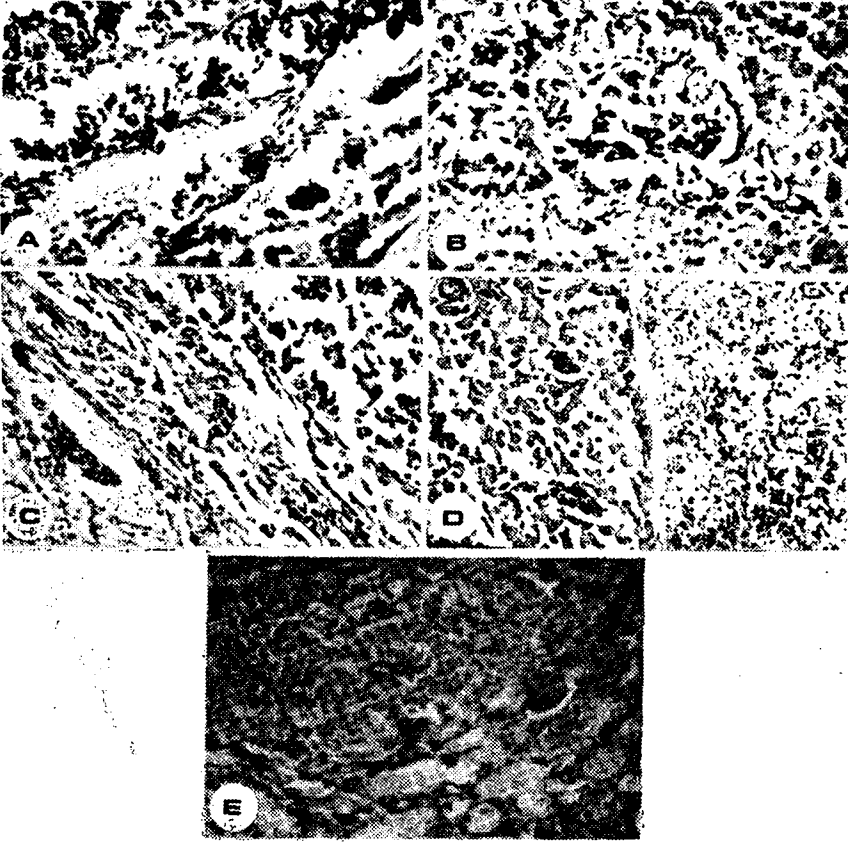
Bunlardan başka boyun (m. splenius, m. cleidocephalicus) ve bacakta (m. biceps femoris, m. semitendineus, m. semimembranosus) kaslar arasında, tiroid, lenf yumruları (submandibular, sublingual, preskapular) ve parotis bezinde çeşitli büyüklüklerde metastatik tümöral kitlelere rastlandı.

Santral sinir sisteminde herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Yalnız hipofizin tümör metastazı nedeniyle 1.6 cm çapındaki bir fındık büyüklüğüne kadar ulaştığı gözlemlendi.

c) Mikroskopik Bulgular

Bütün tümörlü alanlarda hücre sayısında aşırı artım dikkati çekti. Tümör hücrelerinin sitoplazmalarındaki pigment miktarında ise farklılık gözlemlendi. Bazı alanlardaki tümör hücrelerinde hiç pigment bulunmamasına karşın, bazı alanlardaki tümör hücrelerinde çekirdeği örtecek kadar çok miktarda melanin pigmenti şekillenmişti. Hücre dışında da stromada yer yer bu pigmente rastlandı. Bazı hücreler yuvarlak, oval veya poligonal (epiteloid tip), diğer bir kısmı da iğ (spindle tip) biçimindeydi. Çekirdekler büyük ve pleomorfizm gösteriyordu. Az sayıda mitotik figürler ile çok sayıda dev hücrelerine rastlandı. İğ şeklindeki hücreler genellikle yığınlar halinde dizilmişti. Yuvarlak ve oval yapıda olanlar ise yer yer küçük alveolar yapıda gruplar oluşturmuştu. Hücreler arasında çok az miktarda

bağ dokusu şekillenmişti. Bütün tümöral alanlarda çok sayıda kan damarı gözlendi (Şekil 4).



Şekil 4. Tümörün mikroskopik görünümü. (The microscopical appearance of malignant melanoma).

Akciğer (A), karaciğer (B), böbrek (C), parotis (D) (H.E., 300 X) ve tiroid (E) (H.E., 120 X) metastazları. (The metastasis of lung (A), liver (B), kidney (C), gl. parotis (D) and thyroid (E)).

Tartışma ve Sonuç

Evcil hayvanlardan atlarda sık görülen malign melanomların daha çok kır ve beyaz donlu atlarda görülmesine karşın (5, 6, 10, 11, 13, 20), sunulan olgu 12 yaşında, Hollanda ırkı, erkek, doru bir ata aittir. Atlarda genellikle deriden köken alan ve çoğunlukla peri-

neum, perianal ve kuyruk kökü altında yerleşim gösterdiği bildirilen (8, 10, 20, 21) melanomlar, bu olguda da kuyruk kökü altı ve anüs çevresinde yerleşim göstererek literatürlere uygunluk sağlamıştır.

Malign melanomların hızla gelişen kitleler halinde büyüdüğü, makroskobik görünümünün koyu kahverenginden siyaha kadar değişen renklerde olduğu, sık olarak ülserleşip sekonder enfeksiyonlara maruz kalabileceği bildirilmiştir (10, 11). Bu olguda da 5 aylık bir süre içerisinde gelişip yayılma gösteren tümörün, geniş alanda ülserleşmesi, sekonder enfeksiyona maruz kalması ve sağıtıma cevap vermemesi literatür bilgileriyle uyum sağlıyordu.

Malign melanomlarda tümörü oluşturan hücreler, epiteloid ve iğ biçiminde veya her iki tip hücrenin birlikte üremesiyle şekillenmiş olabilir (20, 24). Malign melanom olgularının bazılarında tümör hücreleri epiteloid tip karakteri gösterir. Malign melanomlarının indifferensiye şekli olarak kabul edilen böyle olgular, kesin tanı için yanıltıcı olabilir (7, 9-11, 20, 24). Bu olgunun daha önce yassı hücreli kanser tanısı alması da bu histolojik yapı görünüşüyle ilgili olabilir. Bu olguda otopside pekçok organda şekillenen boz beyaz renkte kitleler halinde metastazların bulunması, gerek böbrek ve gerekse akciğerde şekillenmiş bazı tümöral kitlelerin koyu kahverengi, siyah renkte olması, olgunun malign melanom olduğunu düşündürmüştür. Mikroskobik inceleme sonunda da tümörün, büyük çoğunluğu pigment içermeyen, hem epiteloid ve hem de iğ şeklinde hücrelerin birlikte oluşturduğu malign melanom olduğu saptanmıştır.

Malign melanomlarda dev hücrelerine bazen rastlanabildiği bildirilmişse de (11, 20), bu olguda hemen her mikroskop alanında çok sayıda dev hücrelerine rastlanmıştır.

Malign melanomların lenf kanalları ve kan damarları yoluyla pekçok organda metastaz yapabileceği bildirilmiştir (9-13, 18-20, 23). Bu olguda da akciğer başta olmak üzere hemen bütün organlarda metastazlar saptanmış, ancak santral sinir sisteminde herhangi bir metastatik kitle gözlenememiştir.

Yapılan literatür incelenmesinde ancak bir yayında (19) 8 yaşında, gri donlu, bir dişi katırda hipofizde 1.5 cm. çapındaki melanotik bir kitle saptandığı bildirilmiştir. Bu olguda birçok metastazların yanısıra hipofiz metastazına da rastlanılması bu tümöre karşı ilgiyi artırmıştır.

Kaynaklar

1. Anderson, W.I., Luther, P.B. and Scott, D.W. (1988). *Pilar neurocristic melanoma in four dogs*. Vet. Rec., 123: 517-518.
2. Baker, J.R. and Leyland, A. (1975). *Histological survey of tumours of the horse, with particular reference to those of the skin*. Vet. Rec., 96: 419-422.
3. Bertoy, R.W., Brightman, A.H. and Regan, K. (1988). *Intraocular melanoma with multiple metastases in a cat*. J.A.V.M.A., 192: 87-89.
4. Conroy, J.D. (1983). *Canine skin tumors*. J. Amer. Anim. Hosp. Assoc., 19: 91-114.
5. Cotchin, E. (1960). *Tumours of farm animals: a survey of tumours examined at the Royal Veterinary College, London, during 1950-60*. Vet. Rec., 72: 816-823.
6. Cotchin, E. (1984). *Veterinary oncology: a survey*. J. Path., 142: 101-127.
7. Cox, J.H., DeBowes, R.M. and Leipold, H.W. (1989). *Congenital malignant melanoma in two foals*. J.A.V.M.A., 194: 945-947.
8. Goetz, T.E., Ogilvie, G.K., Keegan, K.G., Johnson, P.J. (1990). *Cimetidine for treatment of melanomas in three horses*. J.A.V.M.A., 196: 449-452.
9. Hamilton, D.P. and Byerly, C.S. (1974). *Congenital malignant melanoma in a foal*. J.A.V.M.A., 164: 1040-1041.
10. Jones, T.C. and Hunt, R.D. (1983). *Veterinary Pathology*. Fifth Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 1115-1118.
11. Jubb, K.V.F., Kennedy, P.C. and Palmer, N. (1985). *Pathology of Domestic Animals*. Third Ed., Vol. 1, Academic Press, Inc., Orlando, Florida, pp. 513-516.
12. Milne, J.C. (1986). *Malignant melanomas causing Horner's syndrome in a horse*. Equine vet. J., 18: 74-75.
13. Mostafa, M.S.E. (1953). *A case of malignant melanoma in a bay horse*. Br. Vet. J., 109: 201-205.
14. Mulligan, R.M. (1949). *Neoplastic disease of dogs. I. Neoplasms of melanin-forming cells*. Amer. J. Path., 25: 339-355.
15. Mulligan, R.M. (1961). *Melanoblastic tumors in the dog*. Amer. J. Vet. Res., 22: 345-351.
16. Patnaik, A.K. and Mooney, S. (1988). *Feline melanoma: a comparative study of ocular, oral and dermal neoplasms*. Vet. Pathol., 25: 105-112.
17. Ramadan, R.O., El Hassan, A.M. and Taï El Deen, M.H. (1988). *Malignant melanoma in goats: a clinico-pathological study*. J. Comp. Path., 98: 237-246.
18. Schott, H.C., Major, D.M., Grant, B.D., Bayly, W.M. (1990). *Melanoma as a cause of spinal cord compression in two horses*. J.A.V.M.A., 196: 1820-1822.
19. Sohrabi Haghdoost, I. and Zakarian, B. (1985). *Neoplasms of equidae in Iran*. Equine vet. J., 17: 237-239.
20. Stannard, A.A. and Pulley, C.T. (1978). *Tumors of the skin and soft tissues*. In: Tumors in Domestic Animals, Ed. Moulton, J.E., Second ed., Univ. of California Press, Berkeley. pp. 16-74.

21. Sundberg, J.P., Burnstein, T., Page, E.H., Kirkham, W.W., Robinson, F.R. (1977). *N eoplasms of equidae*. J.A.V.M.A., 170: 150-152.
22. Tissot, R.G., Beattie, C.W. and Amoss, Jr. M.S. (1987). *Inheritance of Sinclair swine cutaneous malignant melanoma*. Cancer Res., 47: 5542-5545.
23. Traver, D.S., Moore, J.N., Thornburg, L.P. Johnson, J.H., Coffman, J.R. (1977). *Epidural melanoma causing posterior paresis in a horses*. J.A.V.M.A., 170: 1400-1403.
24. Weiss, E. and Frese, K. (1974). *Tumours of the skin*. International Histological Classification of Tumours of Domestic Animals. Bull. WHO, 50: 79-100.