

Oralni melanom u psa

Oral melanoma in a dog



Medven Zagradišnik, L.

Sažetak

Oralni melanom jedan je od najčešćih malignih tumora u usnoj šupljini pasa. Uglavnom se pojavljuje u pasa starije životne dobi, a češći je u onih s tamno pigmentiranom sluznicom. Dijagnostika se temelji na citološkoj, histopatološkoj i imunohistokemijskoj pretrazi, a osobit su izazov amelanotični tumori koji citološki i histološki mogu podsjećati na druge tumore. U ovom kratkom radu prikazan je jedan slučaj iz prakse.

Ključne riječi: oralni melanom, dijagnostika, pas

Abstract

Oral melanoma is one of the most frequent oral malignant tumors in dogs. Senior dogs are usually affected. These tumors are more common in dogs with pigmented mucous membranes. Diagnosis is based on cytology, histopathology and immunohistochemistry. An amelanotic tumor represents a diagnostic challenge because it can mimic different tumors.

Keywords: oral melanoma, diagnostic, dog

Anamneza

Na razudbu je dostavljen pas, križani, mužjak, 11 godina star, crne boje. Životinja je eutanazirana zbog uznapredovale neoplastične bolesti i nepovoljne prognoze.

Makroskopski nalaz prikazan je na slikama 1 – 4.

Patohistološki nalaz prikazan je na slici 5.

Imunohistokemijski nalaz prikazan je na slikama 6 i 7.

Citološki nalaz prikazan je na slici 8.

Dijagnoza:

oralni melanom

Komentar

Tumori u usnoj šupljini čine oko 5 % od ukupnog broja tumora u pasa. Oko 65 % psećih oralnih tumora maligno je. Smatra se da su melanocitni tumori najčešći od svih malignih oralnih tumora u pasa (Munday i sur., 2017.). Velika većina melanocitnih tumora usne šupljine pokazuje zloćudno biološko ponašanje, za razliku od melanocitnih tumora koji se pojavljuju na koži i većinom su dobroćudni. Ti su tumori neuroektodermalnog podrijetla te nastaju iz melanocita koji proizvode smeđi pigment – melanin (Goldschmidt i Goldschmidt, 2017.). Mogu biti i slabije pigmentirani ili u potpunosti bez pigmenta, tzv. amelanotični melanomi, a istodobno histološki mogu sličiti drugim tumorima (karcinomima, sarkomima, limfomima) što je često dijagnostički izazov

Lidija MEDVEN ZAGRADIŠNIK, dr. med. vet., Zavod za veterinarsku patologiju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Dopisni autor: lmedven@vef.hr

(Ramos-Vara i sur., 2000.; Smedley i sur., 2011.b; Mauldin i Peters-Kennedy, 2016.; Gelberg, 2017.; Munday i sur., 2017.). Uglavnom obolijevaju psi starije životne dobi. U ovih tumora nije uočena spolna predispozicija, a češće se pojavljuju u pasa s tamnije pigmentiranom sluznicom. Pasmenska predispozicija za razvoj oralnog melanoma primijećena je u dobermana, minijaturnih i velikih šnaučera (Munday i sur., 2017.), škotskog terijera, erdel i bedlington terijera (Gelberg, 2017.). Druge pasmine koje su sklone razvoju oralnih melanoma jesu zlatni retriever, labrador retriever, koker španijel, iako neki autori smatraju da bi to mogla biti posljedica visoke zastupljenosti tih pasmina unutar populacije pasa (Munday i sur., 2017.).



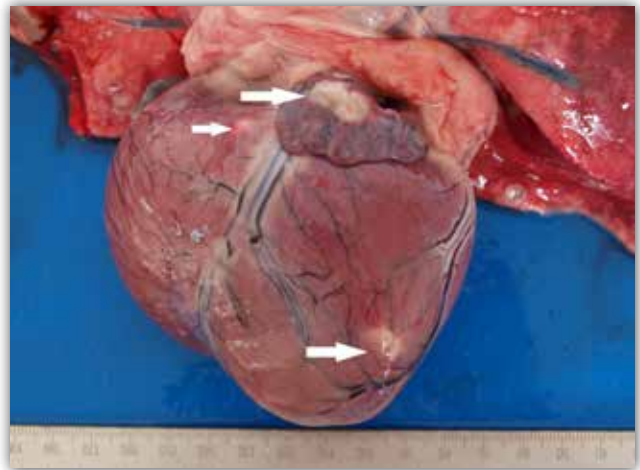
Slika 1. Usna šupljina, pas. Na bukalnoj sluznici s lijeve strane nalazi se multinodularna svjetloružičasta do sivkasta tvorba infiltrativnog rasta; s ulceracijama i krvarenjima.



Slika 2. Podvilični limfni čvor na prerezu, pas. Metastaza oralnog melanoma u lijevi podvilični limfni čvor (označeno bijelom strelicom).

Najčešće se pojavljuju na usnama i gingivi, a rjeđe na bukalnoj sluznici, jeziku, nepcu i ždrijelu (Uzal i sur., 2016.). Prilikom dentalnog pregleda često se otkriju manji, asimptomatski noduli koji su obično veličine do 1 cm, dok veći tumori (3 – 4 cm u promjeru) uzrokuju kliničke znakove bolesti. Većina oralnih melanocitnih tumora raste sesilno, ali mogu biti i peteljkaasta rasta. Konzistencija im je uglavnom tvrdoplastična osim kod tumora s područjima nekroze i sekundarne upale koji su mekše konzistencije. Neki su tumori ravnomjerno crni na površini, ali češće imaju područja s manje pigmenta koja su smeđe, sive ili bijele boje kod amelanotičnih tumora (Munday i sur., 2017.). Metastaze su uglavnom pigmentirane, no ima slučajeva gdje je primarni tumor pigmentiran, a metastaze nisu, i obrnuto (Uzal i sur., 2016.).

Mikroskopski se oralni melanomi prema staničnoj morfologiji dijele na epiteloidni, vretenasti ili mješoviti tip. Epiteloidni ili poligonalni tip sadržava paketiće okruglastih ili poliedarnih stanica s obilnom citoplazmom, dobro definiranih granica i s velikom centralnom jezgrom s jednom ili više jezgrića. Vretenasti tip sadržava izdužene, vretenaste stanice s ovalnom do izduženom jezgrom i malom jezgrićom. Mješoviti tip, koji je i najčešći, obilježavaju epiteloidne i vretenaste neoplastične stanice. Mnogo se rjeđe pojavljuje spiralni/dendritični, balonizirajući, adenoidni/papilarni stanični tip, ili stanični tip prstena pečatnjaka, ili svijetlih (jasnih) stanica (engl. *clear cell*) (Munday i sur., 2017.). Tumorske su stanice često posložene u snopove ili reznjice, a podržava ih uglavnom mala količina kolagenske strome (Uzal i sur., 2016.). Unutar tumora rijetko može nastati koštana ili hrskavična metaplazija što je važno razlikovati od osteosarkoma ili hodrosarkoma (Munday i sur., 2017.).



Slika 3. Srce, pas. Metastaze oralnog melanoma na lijevoj aurikuli i na miokardu lijeve i desne klijetke (označeno bijelim strelicama).

Pigmentacija je važna dijagnostička značajka oralnih melanocitnih tumora, stoga se visokopigmentirani tumori jednostavno prepoznaju makroskopskom i mikroskopskom pretragom. Iako se pojedini oralni melanomi mogu dijagnosticirati citološkom pretragom, za konačnu dijagnozu tumora bez male količine melaninskog pigmenta ili s njom nužna je histopatološka i imunohistokemijska pretraga. Također, treba naglasiti da se citološkom pretragom zbog varijacija u izgledu tumorskih stanica treba izbjegavati utvrđivanje biološkog ponašanja oralnog melanocitnog tumora. Iako se ni jedan oralni melanocitni tumor ne bi trebao prozvati benignim, te se povijesno smatraju gotovo uvijek malignim, danas se prema biološkom ponašanju dijele na maligne melanome nižega ili višega stupnja malignosti (Mauldin i Peters-Kennedy, 2016., Munday i sur., 2017.). Maligni se potencijal utvrđuje prema njihovu makroskopskom i histološkom izgledu. Melanocitni tumori nižega stupnja malignosti manji su i rjeđe su ulcerirani. Dosadašnji pregled literature pokazuje da utvrđivanje nuklearne atipije, mitotskog indeksa i indeksa proliferacije Ki67 u pojedinom tumoru najdosljednije razlikuje nizak od visokog malignog potencijala (Bergin i sur., 2011.; Uzal i sur., 2016.; Munday i sur., 2017.). Melanocitni tumori mogu biti od visokopigmentiranih pa sve do amelanotičnih, međutim brojna istraživanja pokazuju da ne postoji povezanost između pigmentacije tumora i biološkog ponašanja (Uzal i sur., 2016.).

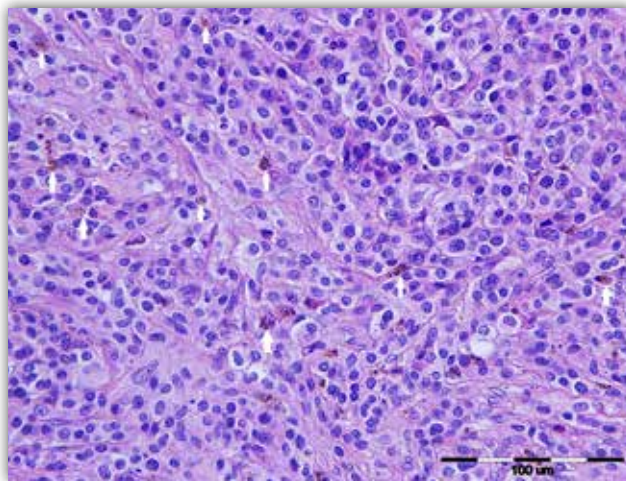
54



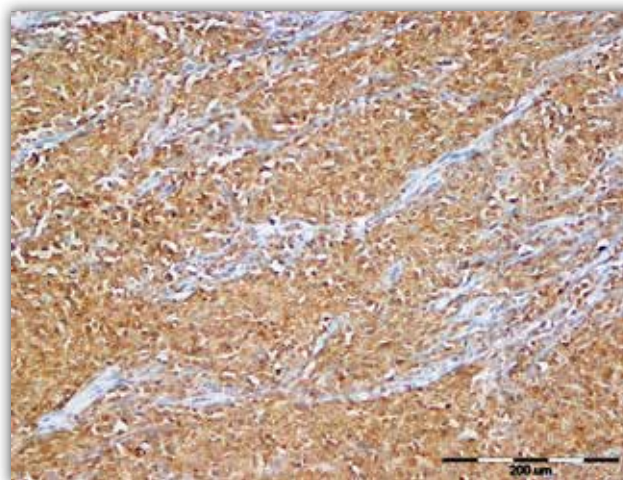
Slika 4. Pluća, pas. Metastaze oralnog melanoma. Po plućima su vidljivi multifokalni svjetliji čvorići bež boje i tamniji, sivi čvorići. Tumorske stanice svjetlijih čvorića ne sadržavaju melaninski pigment, dok se u tamnijima nalaze tumorske stanice s melaninskim pigmentom.

Isto tako, visokopigmentirani tumori onemogućuju procjenu stanične morfologije s obzirom na to da melaninski pigment prekriva detalje jezgre, a samim time i procjenu biološkog ponašanja. Stoga je kod tih tumora nužno izbjeljivanje vodikovim peroksidom ili 1 %-tnim kalijevim permanganatom.

Visokospecifična protutijela za imunohistokemijsku dijagnostiku oralnih melanocitnih tumora jesu Melan-A, PNL2, tirozin-reaktivni protein 1 i 2 (Gelberg, 2017.; Munday, 2017.). Koktel koji sadržava sva četiri protutijela ima najveću moguću osjetljivost za



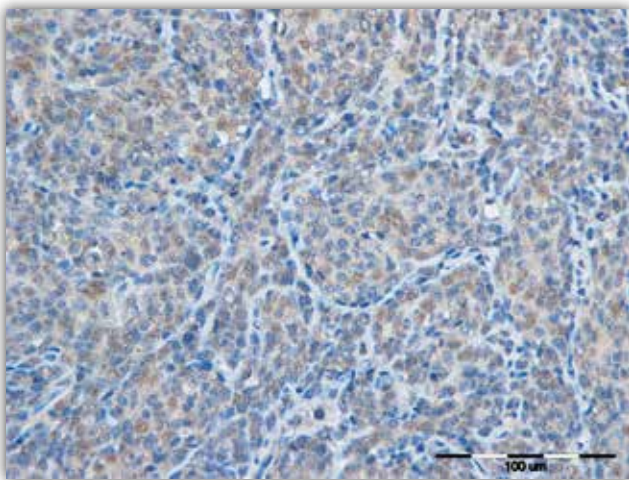
Slika 5. Histološki izgled tumorskih stanica oralnog melanoma u psa. Tumorske su stanice epiteloidna, poligonalna oblika, posložene u gnjezdašća, odijeljene finom kolagenskom stromom. Jezgre su nepravilna okruglasta oblika, vezikularna izgleda, a citoplazma je umjereno obilna, eozinofilna. U citoplazmi manjeg broja stanica vidljiv je smeđi melaninski pigment (označeno bijelom strelicom). Tumorske stanice pokazuju znakove pleomorfizma tipa anizokarioze, anizocitoze i kariomegalije. HE, 400 x.



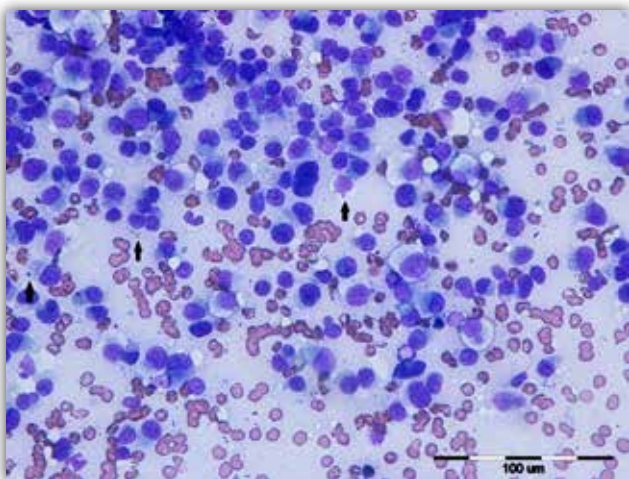
Slika 6. Imunohistokemijska pretraga, više od 90 % tumorskih stanica pozitivno je na Melan-A (smeđa obojenost). 200 x.

ove tumore (Smedley i sur., 2011.; Munday, 2017.), ali zbog visokih troškova uglavnom se upotrebljavaju pojedinačna protutijela. Kod pigmentiranih je tumora za procjenu imunohistokemijske reakcije (npr. Ki67), nužno upotrebljavati crveni kromogen, kako bi se pozitivna reakcija mogla razlikovati od smeđeg melanina. Standardno korišten kromogen smeđe je boje, što bi u ovakvim slučajevima moglo dovesti do netočne ili nemoguće procjene.

Oralni melanomi metastaziraju u regionalne limfne čvorove, a njih oko 70 % metastazira na udaljena mjesta, osobito na pluća. Ti su tumori brzorastući i često zahvaćaju kost (Uzal i sur., 2016.; Munday i sur., 2017.). Za rano otkrivanje metastaza može se



Slika 7. Imunohistokemijska pretraga, više od 90 % tumorskih stanica pozitivno je na PNL2. 400 x.



Slika 8. Citološka pretraga, postmortalni otisak oralnog melanoma. Tumorske stanice okrugla su do poligonalna oblika, pokazuju znakove anizokarioze i anizocitoze. U citoplazmi pojedinih tumorskih stanica uočavaju se diskretne granule melanina (označeno crnom strelicom). May Grunwald Giemsa. 400 x.

učiniti punkcija limfnih čvorova, a rendgen prsne šupljine nužan je za otkrivanje metastaza pluća. No metastaze pluća često su milijarne što se rendgenskom pretragom ne može otkriti, već se otkrije tek prilikom obdukcije. Općenito su melanocitni tumori usne šupljine agresivniji i imaju kraće srednje vrijeme preživljavanja od melanocitnih tumora kože (Munday i sur., 2017.). Srednje vrijeme preživljavanja pasa s oralnim melanomom koji nije zahvatio kost, niti su utvrđene metastaze u limfne čvorove i druga udaljena mjesta, iznosi osam mjeseci nakon kirurškog uklanjanja. Srednje vrijeme preživljavanja za pse s oralnim melanomom bez terapije jest dva mjeseca, za one pse kod kojih je tumor kirurški uklonjen, ali su prisutne metastaze, iznosi tri mjeseca (Uzal i sur., 2016.).

Kirurška ekscizija jest terapijska metoda izbora za pse oralne maligne melanome. Kod kirurškog uklanjanja važno je uzeti široke lateralne i duboke margine. Ako ti kriteriji ne mogu biti ispunjeni znatan je postotak recidiva na mjestu ekscizije, unatoč potpunom uklanjanju glavne tumorske mase. Razlog je tomu prisutnost makroskopski neotkrivenih neoplastičnih stanica. Također, danas se daju dodatne terapije koje uključuju ksenogene DNK vakcine kao i upotrebu inhibitora tirozin-kinaze (Gelberg, 2017.; Munday i sur., 2017.).

Možemo zaključiti da je pravodobna i precizna dijagnoza ključna u liječenju i vremenu preživljavanja životinje oboljele od ovoga tumora.

Literatura

- BERGIN, I. L., R. C. SMEDLEY, D. G. ESPLIN, W. L. SPANGLER, M. KIUPEL (2011): Prognostic evaluation of Ki67 threshold value in canine oral melanoma. *Vet. Pathol.* 48, 41-53.
- GELBERG, H. B. (2017): Alimentary System and the Peritoneum, Omentum, Mesentery, and Peritoneal Cavity. U: *Pathologic basis of veterinary disease*. 6th ed. (Zachary, J. F., ur.), St. Louis, Missouri, Elsevier. str. 324-411.
- GOLDSCHMIDT, M. H., K. H. GOLDSCHMIDT (2017): Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin. U: *Tumors in Domestic Animals*. 5th ed. (Meuten, D. J., ur.), Ames, Iowa, John Wiley & Sons Inc. str. 88-141.
- MAULDIN, E. A., J. PETERS-KENNEDY (2016): Integumentary System. U: *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of domestic animals*. 6th ed. Vol. 1. (Grant Maxie, M., ur.), Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri. str. 509-585.

- MUNDAY, J. S., C. V. LÖHR, M. KIUPEL (2017): Tumors of the Alimentary Tract. U: Tumors in Domestic Animals. 5th ed. (Meuten, D. J., ur.), Ames, Iowa, John Wiley & Sons Inc. str. 499-601.
- RAMOS-~~V~~VARA, J. A., M. E. BEISSENHERZ, M. A. MILLER, G. C. JOHNSON, L. W. PACE, A. FARD, S. J. KOTTLER (2000): Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 cases. Vet. Pathol. 37, 597-608.
- SMEDLEY, R. C., J. LAMOUREUX, D. G. SLEDGE, M. KIUPEL (2011a): Immunohistochemical diagnosis of canine oral amelanotic melanocytic neoplasms. Vet Pathol. 48, 32-40.
- SMEDLEY, R. C., W. L. SPANGLER, D. G. ESPLIN, B. E. KITCHELL, P. J. BERGMAN, H. Y. HO, I. L. BERGIN, M. KIUPEL (2011b): Prognostic markers for canine melanocytic neoplasms: a comparative review of the literature and goals for future investigation. Vet Pathol. 48, 54-72.
- UZAL, F. A., B. L. PLATTNER, J. M. HOSTETTER (2016): Alimentary System. U: Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals. 6th ed. Vol. 2. (Grant Maxie, M., ur.), Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri. str. 407-508.

Virocid®



- Najučinkovitiji dezinficijens na svijetu (baktericidno, fungicidno i virucidno djelovanje)
- Dokazano djelotvoran na **AFRIČKU SVINJSKU KUGU (ASK)** u koncentraciji 0,25% (testirao europski referentni laboratorij za ASK u Madridu)
- Siguran za životinjske nastambe, materijale, čizme, alate, transportna sredstva