

## BİR KÖPEKTE LEYOMİYOSARKOM OLGUSU

Zabid Yener<sup>1</sup>@ İsmail Alkan<sup>2</sup> Hayati Yüksel<sup>1</sup> Nazmi Atasoy<sup>2</sup>

### Leiomyosarcoma in a Dog

**Summary:** In this report, a case of leiomyosarcoma in a 3-years-old, male, crossbred dog was described. Macroscopically, the tumor mass was measured as 8x3x3 cm in dimensions and was located in the back region. Tumor was grayish-white colored, solitary, subcutan, and had a lobular structure. Microscopically, tumor composed of the neoplastic cells with abundant cytoplasm, blunt and central nucleus. Immunohistochemically, some tumor markers, such as smooth muscle actin, desmin, vimentin and S-100 protein were investigated, from these vimentin was found to be positive.

**Key words:** Leiomyosarcoma, immunohistochemistry, dog.

**Özet:** Bu raporda 3 yaşlı, erkek, melez bir köpeğin sırt bölgesinde görülen leyomiyosarkom olgusu tanımlanmaktadır. Tümör makroskopik olarak 8x3x3 cm boyutlarında soliter, subkutan yerleşimli ve grimsi-beyaz renkte olup lobüllü bir yapıya sahipti. Mikroskopik incelemelerde tümör bol sitoplazmalı, küt uçlu ve sentral çekirdekli anaplastik hücrelerden oluşmuştu. İmmunohistokimyasal olarak araştırılan düz kas aktin, desmin, vimentin ve S-100 proteinini tümör markerlerinden sadece vimentin pozitif bulundu.

**Anahtar kelimeler:** Leyomiyosarkom, immunohistokimya, köpek.

### Giriş

Düz kas hücre tümörlerinin (leyomiyom ve leyomiyosarkom) evcil hayvanlarda nadir görüldüğü ve çoğunlukla da iyi huylu oldukları; leyomiyosarkomun ise bütün düz kas tümörlerinin sadece % 10'unu oluşturduğu kaydedilmiştir (Hulland, 1990). Bu tümör hayvanlarda en sık olarak, köpek (Kapatkin ve ark., 1992), sığır (Anderson ve Sandison, 1969) ve kanatlılarda (Köküslü ve Özkul, 1975) daha az olarak da at (Boy ve ark., 1992), kedi (Patnaik ve ark., 1986) ve koyunlarda (Anderson ve Sandison, 1969) rapor edilmiştir.

Bu tümörün en çok saptandığı bölgeler; insanlarda subkutan yumuşak dokular, sindirim sistemi kanalı ve uterus duvarı (Ashley, 1990), at ve sığırlarda dişi genital kanal (Hulland, 1990), köpeklerde ise sindirim sistemi ve dalak (Bruecker ve ark., 1988; Weinstein ve ark., 1989) olduğu kaydedilmiştir.

Tümörün makroskopik görünümünün, dejeneratif değişikliklerin derecesine göre değiştiği, bazen yaygın nekroz ve kavitasyonlar içerdiği, uterus ve sidik kesesindeki leyomiyosarkomların genellikle multiple, böbrektekilerin ise soliter olduğu rapor edilmiştir (Hulland, 1990). Tümörün büyük

bir hacme ulaşabildiği ve bitişik dokulara infiltrasyon, karaciğer ve akciğere ise metastazlar ile yayıldığı (Ashley, 1990), ancak metastaz oranının düşük olduğu bildirilmiştir (Hulland, 1990). Düz kas tümörleri için hayvanlarda cinsiyet ve ırk predispozisyonunun pek bilinmediği, çoğunlukla yetişkin hayvanlarda görüldüğü (Hulland, 1990), ancak insanlarda ekstremitelerdeki subkutan leyomiyosarkomların daha çok erkeklerde saptandığı belirtilmiştir (Enzinger ve Weiss, 1988).

Subkutan leyomiyosarkomların damar duvarlarındaki düz kas hücrelerinden köken aldığı (Brunnert ve ark., (1990a), deride ise kronik venöz staz nedeniyle gelişen ülserli deri bölgesinin subkutan dokusundan gelişebileceği kaydedilmiştir (Nunnery ve ark., 1981). Leyomiyosarkomun predispoze ve etiyolojik faktörleri konusunda çok az bilgi vardır. Deneysel olarak nikel sülfid'in (NiSO<sub>3</sub>) intramüsküler akümülyasyonu ile tavşanlarda bu tümör oluşturulmuştur (Hildebrant ve Biserte, 1979). İnsanlarda retroperitoneal ve vena kava leyomiyosarkomlarının daha çok kadınlarda ve gebelik dönemlerinde görüldüğü, bunun östrojenik stimülasyonla ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (Enzinger ve Weiss, 1988). Ülkemizde, Karadeniz bölgesinde eğrelti otu ile beslenen sığırlarda sidik

kesesi tümörlerine sık rastlandığı, bu tümörlerin çoğunluğunun mezenkimal olduğu ve bunların arasında leyomyosarkomun da saptandığı bildirilmiştir (Özku ve Aydın, 1996).

Ülkemizde, köpeklerdeki tümörlerin incelendiği çalışmalarda (Pamukçu ve Ertürk, 1962; Ertürk ve ark., 1971; Erer ve Kıran, 1993; Sönmez ve Özmen, 1996) leyomyosarkomla ilgili bir kayda rastlanamamıştır. Ancak, ineklerin vulva ve vagina tümörlerinde 2 (Köküslü ve ark., 1980), sığır sidik kesesi tümörlerinde 4 (Pamukçu, 1955; Pamukçu, 1962; Pamukçu ve Bryan, 1976; Özku ve Aydın, 1996), evcil kanatlılarda ise toplam 10 olguda leyomyosarkom bildirilmiştir (Köküslü ve Özku, 1975; Aydın ve ark., 1991).

Az diferensiyeye veya orijini bilinmeyen tümörlerin ayırıcı tanısında çeşitli tümör markerleri kullanılarak immunohistokimyasal incelemeler günümüzde yaygın olarak yapılmaktadır. Desmin ve aktin düz kas, çizgili kas ve kalp kası hücrelerinde bulunan intermediyer filament proteinleri olup immunohistokimyasal olarak leyomyom ve leyomyosarkomlarda da saptanmıştır (Andreasen ve Maheffey, 1987; Spangler ve ark., 1994). Leyomyosarkomda bu antijenlerin belirlenmesinin az diferensiyeli fibrosarkom ve malign şivanomdan diferensiyel diagnozu sağladığı kaydedilmiştir (Enzinger ve Weiss, 1988).

Bu tümörün evcil hayvanlarda nadir olması ve Türkiye'de köpeklerde saptanan ilk olgu olması nedeniyle tanımlanması uygun bulunmuştur.

### Olgunun Tanımı

Çalışmanın materyalini, Y. Y. Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı kliniğine getirilen 3 yaşında, 20 kg ağırlığında, erkek, melez bir köpek oluşturdu. Köpeğe 1 mg/kg dozunda xylazine hydrochlorid (Rompun-Bayer) ve 20 mg/kg dozunda ketamin hydrochloridin kas içi enjeksiyonu ile sedasyonu takiben, tümöre sirküler lokal infiltrasyon anestezisi uygulandı. Operasyon sırasında tümöral alana gelen damarlar çift taraflı ligatüre edilip kesildi ve önemli kanamaların oluşması engellendi. Tümöral kitle sağlam dokuların 2 cm uzağından ekstirpe edildi. Hasta sahibinin ilgisizliği nedeniyle, yapılan araştırma sonucu, hayvanın operasyondan 2 ay sonra öldüğü anlaşıldı.

Tümör kitlesinden alınan doku örnekleri % 10'luk nötral formalinde tespit edildi. Hazırlanan parafin bloklardan 5 µ kalınlığında kesitler alınarak HE, Masson trichrome, van Gieson, phosphotungstic acid-hematoxylin (PTAH) ve PAS boyama yöntemleriyle boyandı (Luna, 1968). Ayrıca

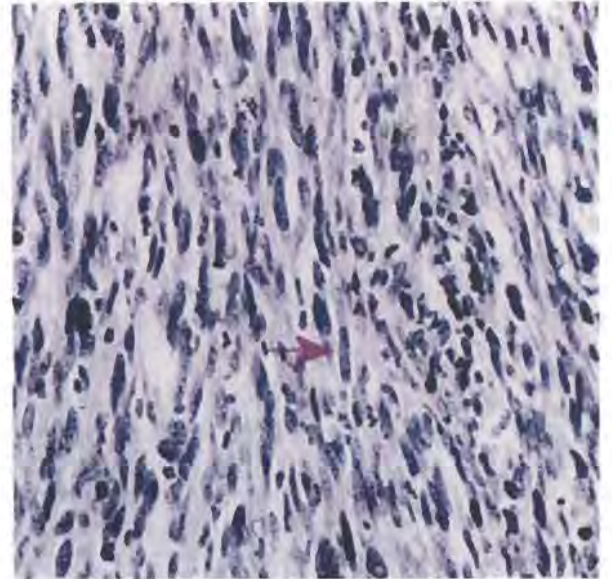
immunoperoksidaz boyama metodu ile (Hsu ve ark., 1981) tümör hücrelerinde desmin, düz kas aktin, vimentin ve S-100 protein markerleri araştırıldı.

Tümör kitlesi 8x3x3 cm boyutlarında, yumuşak kıvamda ve nodüler yapıda olup epidermiste ülserasyon ve kanama alanlarına sahipti. Kesit yüzü grimtirak beyaz renkte, düzensiz lobüllü, küçük hemorajik ve sarımtırak nekrotik odaklar içermekteydi (Şekil 1).



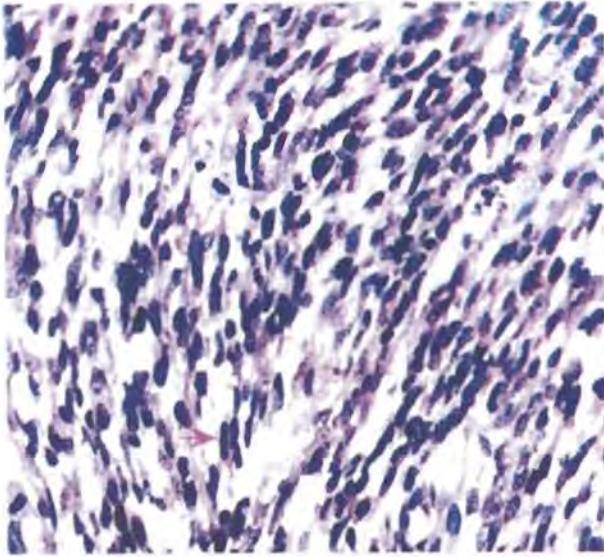
Şekil 1. Leyomyosarkom. Tümörün kesit yüzünün görünümü.

Mikroskopik olarak, tümörün subkutiste geliştiği görüldü. Tümör dokusu kollajence zengin fibröz bir stroma ile değişik büyüklüklerde nódüllere ayrılmış, ancak tümörün dıştan belirgin bir kapsülü bulunmadığı ve kimi bölgelerde bitişik dokulara lokal olarak invazyon yaptığı saptandı. Neoplastik hücreler akıntı tarzında veya şerit şeklinde birbirine keşişen yapılar oluşturmuştu. Tümör, eozinofilik bol si-

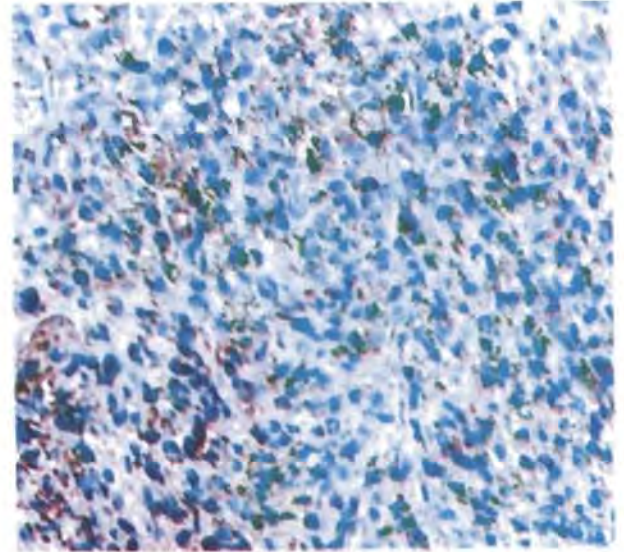


Şekil 2. Tümör hücrelerinde küt uçlu veya sigara şeklinde çekirdekler. H.Ex400.

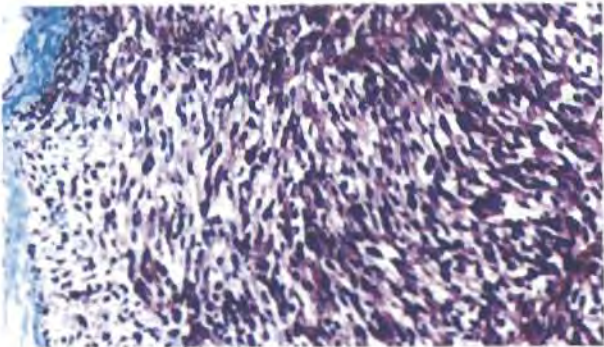




Şekil 3. Tümör hücrelerinde sitoplazmik vakuoller ve hiperkromatik, fusiform çekirdekler ile mitotik figürler. H.Ex400.



Şekil 5. Vimentin pozitif tümör hücreleri. İmmunoperoksidaz-Hematoksilen x400.



Şekil 4 Tümör hücrelerinin kırmızı, kollagenin mavi renkte boyanması. Masson-trichrome x200.

toplazmalı ve bazen vakuollü olan, uzun veya yuvarlak anaplastik hücrelerden oluşmuştu. Neoplastik dokuda hücreyel yoğunluğun fazlalığı ile nekrotik ve hemorajik alanların varlığı dikkati çekti. Tümör hücrelerinin çekirdeği genellikle sentral olarak yer almış olup, küt uçlu veya bazen tipik sigara şeklinde (Şekil 2), hiperkromatik veya veziküler, yuvarlak ya da fusiform şekilliydi (Şekil 3). Kimi sahalarda tek veya çok çekirdekli hiperkromatik ya da veziküler çekirdekli dev hücreleri görüldü. 10x büyütmede 5'in üzerinde mitotik figür belirlendi. Bazı tümör hücrelerinin çekirdeğinin bir veya her iki ucunda sitoplazmik vakuol, kimi tümör hücrelerinin sitoplazmasında da PAS boyamada glikojen saptandı. Yapılan oil red O yağ boyamasında negatif sonuç alındı. Masson trichrome boyamada neo-plastik hücrelerin kırmızıya, fibröz stromanın ise maviye boyandığı, ancak tümör hü-

releri arasında seyrek olarak dağılmış maviye boyanan ince ipliklerin de bulunduğu dikkati çekti (Şekil 4). Van Gieson boyamada ise tümör hücreleri sarı, bağ doku pembe boyandı. PTAH boyamada sitoplazmik longitudinal striasyonlar saptandı.

İmmunohistokimyasal olarak tümör markerlerinden vimentin, aktin, desmin ve S-100 proteini araştırıldı. Bunlardan sadece vimentin pozitif olarak saptandı. Vimentin, tümör hücrelerinin çevresinde çizgisel, sitoplazmasında granüller şeklinde lokalize olmuştu (Şekil 5).

### Tartışma ve Sonuç

Leyomyosarkom insanlarda yumuşak doku tümörlerinin % 7'sini oluşturur (Enzinger ve Weiss, 1988). Bu tümör mezbahada kesilen sığırlarda milyonda 4, koyunlarda milyonda 0.5 (Anderson ve Sandison, 1969), nekropsisi yapılan kedilerde % 2.3 (Schmidt ve Langham, 1967) ve köpeklerde ise % 0.3 (Patnaik ve ark., 1977) olarak kaydedilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda (Erer ve Kiran, 1993, Sönmez ve Özmen, 1996) köpeklerde leyomyosarkom kaydedilmemiştir. Diğer evcil hayvanlarda ise, sadece tümörlerin insidens çalışmalarında bildirilmiş (Ertürk ve ark., 1974; Aydın ve ark., 1991; Özkul ve Aydın, 1996), ancak bu tümörün patolojik-anatomik özelliklerini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Leyomyosarkomlar insanlarda lokalizasyonlarına göre; retroperitoneal ve intraabdominal, kutanöz ve subkutanöz ile vasküler orijinli olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelenmiştir (Enzinger ve Weiss,



1988). Sunulan bu olguda, yapılan mikroskopik incelemeler sonucu tümörün subkutiste geliştiği gözlenmiş ve olgu subkutan olarak değerlendirilmiştir.

Subkutan leyomyosarkomlar evcil hayvanlarda oldukça nadir olarak kaydedilmiştir. İncelenen kaynaklarda subkutan leyomyosarkom kedi (Jacobsen ve Valentine, 2000), maymun (Brunnert ve ark., 1990a), gelincik (Brunnert ve ark., 1990b) ve turna kuşunda (Frazier ve ark., 1993) rapor edilmiştir. Ancak köpeklerde subkutan leyomyosarkomla ilgili herhangi bir kayda rastlanamamıştır. Köpeklerde leyomyosarkom'a, en çok sekum, yeyunum, dalak, mide ve karaciğerde rastlanmıştır (Bruecker ve Withrow, 1988; Kapatkin ve ark., 1992; LaRock ve Ginn, 1997).

İnsanlarda subkutan leyomyosarkomların en çok kalça, boyun ve baş bölgesinde görüldüğü, çoğunlukla da soliter olduğu ve multiple lezyonların saptanması halinde daima başka bir yumuşak dokudan metastazın düşünüldüğünün gerektiği belirtilmiştir (Ashley, 1990). Ayrıca kutanöz leyomyosarkomların 2 cm den daha küçük olduğu ve genellikle epidermiste ülserasyon, renk değişikliği ve şişkinlik oluşturduğu, subkutan olanların ise daha büyük hacimlerde olabildiği ve daha az olarak deride değişikliklere neden olduğu kaydedilmiştir (Enzinger ve Weiss, 1988). Sunulan bu olgudaki tümör hayvanın sırt bölgesinde, subkutan ve soliter olarak 8x3x3 cm boyutlarında saptanmış, ayrıca dış yüzeyde nodüller olarak yer yer şişkinlik yaptığı, epidermiste kanama ve ülserasyona neden olduğu belirlenmiştir.

Kapatkin ve ark. (1992), iç organlarında leyomyosarkom belirledikleri 44 köpeğin yaşlarının 5.7 ile 16.7 arasında değiştiğini (ortalama yaşının 10.3) kaydetmişlerdir. Ayrıca Papazoglou ve ark. (1996) 7.5 yaşlı, Bellah ve Ginn (1996) de 11 yaşlı bir köpekte sindirim sisteminde bu tümörü saptadıklarını bildirmektedirler. Sunulan olgudaki köpeğin 3 yaşında oluşu, literatür verileri dikkate alındığında tümörün görülme yaşı açısından biraz erken sayılabilir. Tümörün görülme yaşında lokalizasyonun etkisinin olabileceği düşünülebilir, ancak incelenen kaynaklarda köpeklerde subkutan leyomyosarkomla ilgili kayıt bulunamadığından karşılaştırma yapılamamıştır.

Leyomyosarkomların lokal olarak invaziv olduğu, metastaz oranının ise düşük olduğu kaydedilmiştir (Hulland, 1990). Kapatkin ve ark. (1992) sindirim kanalı, dalak ve karaciğerde leyomyosarkom saptadıkları 44 köpekten sadece %21'inde karaciğer ve peritonda metastaza rastlamışlardır. Subkutan leyomyosarkomun, kutanöz leyomyosarkomdan daha sık metastaz yaptığı ve

metastazın daha çok bölge lenf düğümleri ve akciğerlerde görüldüğü rapor edilmiştir (Enzinger ve Weiss, 1988), Frazier ve ark. (1993), bir turna kuşunda saptadıkları subkutan leyomyosarkomda sadece böbrek ve karaciğerde metastaz bildirmişlerdir. Sunulan bu olguda tümörün mikroskopik olarak lokal invaziv olduğu belirlenmiştir. Ayrıca operasyondan 2 ay sonra hayvanın öldüğü anlaşılmış ve ölümün metastazlardan ileri gelmiş olabileceği düşünülmüş, ancak hayvan sahibinin ilgisizliği nedeni ile nekropsi yapılamadığı için metastazların varlığı konusunda kesin bir sonuca varılamamıştır.

Leyomyosarkomun, malign şivanom ve fibrosarkomdan rutin histolojik metotlarla ayırımı zordur (Hulland, 1990). Fakat leyomyosarkomda tümör hücrelerinde sigara şeklinde sentral yerleşimli çekirdeklerin saptanması, Masson trichrome boyamada kas ve bağ dokunun spesifik boyanması, PTAH boyamada sitoplazmik longitudinal striasyonların belirlenmesinin diferensiyel dianozda faydalı olduğu belirtilmiştir (Hulland, 1990). Ayrıca immunhistokimyasal olarak leyomyosarkomda aktin ve desmin antijenlerinin saptanması kesin tanıyı sağladığı bildirilmiştir (Enzinger ve Weiss, 1988). Bununla birlikte, Spangler ve ark. (1994) immunhistokimyasal olarak inceledikleri 11 leyomyosarkomdan sadece 4'ünde, LaRock ve Ginn (1997) 18 leyomyosarkomdan sadece 9'unda aktin, Andreasen ve Maheffey (1987) ise 22 leyomyosarkomdan sadece 14'ünde desmin belirleyebilmişlerdir. Immunhistokimyasal sonuçların negatif çıkmasının; 24 saati aşan formalin fikzasyonunun doku antijenleri üzerinde olumsuz etkisinden veya leyomyosarkomun düz kas orijinli olmamasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (Andreasen ve Maheffey, 1987). Sunulan bu olguda immunhistokimyasal olarak, tümör markerlerinden vimentin, aktin, desmin ve S-100 proteini araştırıldı, ancak mezenkimal tümörlerde belirlendiği kaydedilen markerlerden (Enzinger ve Weiss, 1988) sadece vimentin pozitif bulundu. Aktin ve desminin negatif olması; Andreasen ve Maheffey (1987)'in de belirttiği gibi uzun süreli formalin tespitinin olumsuz etkisinden ileri gelebileceği düşünülmüştür. Bu olguda tanımlanan tümörde; sigara şeklinde veya küt uçlu sentral çekirdeğe sahip tümör hücreleri, Masson trichrome ve van Gieson boyalarının kas dokusu için pozitif olduğu ve PTAH boyamada da tümör hücrelerinde sitoplazmik longitudinal striasyonların bulunduğu gözlenmiştir. Ayrıca fibrosarkom ve malign şivanomda bulunmayan ancak genellikle leyomyosarkomda saptandığı bildirilen (Enzinger ve Weiss, 1988) glikojen bu olgudaki



tümör hücrelerinde de belirlenmiştir. İmmunohistokimyasal olarak da, malign şivanomda saptanabilen (Enzinger ve Weiss, 1988) S-100 proteini bu olguda negatif bulunmuştur. Bu histolojik ve immunohistokimyasal bulgular doğrultusunda olgu düz kas hücrelerinin bir tümörü olarak teşhis edilmiştir.

Düz kas hücrelerinden köken alan tümörlerin malignitesinin belirlenmesinde, metastaz veya lokal invazyonun şart olmadığı (Hulland, 1990), ancak 5 cm ve daha büyük çapta olanların malign olduğu kaydedilmiştir (Ashley, 1990). Ayrıca tümör hücrelerinde 10x büyütmede 2-3'ün üzerinde mitotik figürlerin, nekroz ve dev hücrelerinin, hücresel yoğunluk ve pleomorfizmin saptanmasının önemli olduğu vurgulanmıştır (Enzinger ve Weiss, 1988; Ashley, 1990). Sunulan olgudaki tümörün 8x3x3 cm boyutlarında ve nekrotik odaklar içerdiği dikkati çekmiştir. Mikroskopik olarak, tümöre bitişik dokularda lokal invazyon, 10x büyütmede 5'in üzerinde mitotik figür, çok sayıda tek veya çok çekirdekli dev hücreleri, belirgin pleomorfizm ve hücresel yoğunluğun fazlalığı gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında tümörün malign olduğu kabul edilmiştir.

Sonuç olarak, makroskopik, mikroskopik ve immunohistokimyasal özelliklerine göre subkutan leyomyosarkom tanısı konulan bu olgunun ülkemizde ilk rapor olması bakımından literatür verilerine katkıda bulunabileceği kanısındayız.

#### Kaynaklar

Ashley, J. B. (1990). "Evan's histological appearances of tumours". Fourth. Ed., Churchill Livingstone, Edinburgh.

Anderson, L. J., Sandison, A. T., Jarrett, W. F. H. (1969). A British abattoir survey of tumours in cattle, sheep and pigs. *Vet. Rec.*, 84, 547-551.

Andreasen, B. C., Mahaffey, A. E., (1987). Immunohistochemical demonstration of desmin in canine smooth muscle tumors. *Vet. Pathol.*, 24, 211-215.

Aydin, Y., Atasever, A., Köküslü, C. (1991). 1974-1991 yıllarında incelenen kanatlı hayvan hastalıkları ve tümörleri. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 38, 3, 352-358.

Bellah, R. J., Ginn, E. P. (1996). Gastric Leiomyosarcoma associated with hypoglycemia in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Ass.*, 32, 283-286.

Boy, M. G., Palmer, J. E., Heyer, G., Hamir, A. N. (1992). Gastric leiomyosarcoma in a horse. *JAVMA.*, 200, 9, 1363-1364.

Bruecker, K. A., Withrow, S. (1988). Intestinal leiomyosarcomas in six dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Ass.*, 24, 3, 281-284.

Brunnert, S. R., Herron, A. J., Altman, N. H. (1990a).

Subcutaneous leiomyosarcoma in a Peruvian squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Vet. Pathol.*, 27, 2, 126-128.

Brunnert, S. R., Herron, A. J., Altman, N. H. (1990b). Subcutaneous leiomyosarcoma in a Peruvian squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Vet. Pathol.*, 27, 2, 126-128.

Enzinger, M. D., Weiss, M. D. (1988). Leiomyosarcoma. In: "Soft Tissue Tumours". 2nd. ed., The C. V. Mosby Company, St. Louis. Washington.

Erer, H., Kıran, M. M. (1993). Konya'da 1985-1992 yılları arasında köpeklerde görülen tümörler. *S. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 9,2,87-89.

Ertürk, E., Pamukçu, M., Tanzer, F. (1974). 1933-1974 yılları arasında Ankara ve yöresinde ruminantlarda görülen tümör çeşitleri. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 20, 4, 635-641.

Ertürk, E., Tanzer, F., Bulucu, M. (1971). Patolojik Anatomi kürsüsünde 1964-1970 yılları arasında incelenen köpek ve kedi tümörleri. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 18, 3-4, 383-386.

Frazier, K. S., Herron, A. J., Hines, M. E., Miller, C. L., Hensley, G. T., Altman, N. H. (1993). Metastasis of a myxoid leiomyosarcoma via the renal and hepatic circulation in a sarus crane (*Grus antigone*). *J. Comp. Pathol.*, 108, 1, 57-63.

Hildebrand, H. F., Biserte, G. (1979). Nickel sulphide-induced leiomyosarcoma in rabbit white skeletal muscle. *Cancer*, 43, 1358.

Hsu, S. M., Raine, L., Fanger, H. (1981). Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabelled antibody (PAP) procedures. *J. Histochemistry and Cytochemistry*, 29, 577-580.

Hulland, T. J. (1990). Tumors of the muscle. In. "Tumors of domestic animals" Moulton, J. E., Ed., 3rd ed., Berkeley, Univ. Calif. Press., 88-101, 416-417.

Jacobsen, M. C., Valentine, B. A. (2000). Dermal intravascular leiomyosarcoma in a cat. *Vet. Pathol.*, 37, 1, 100-3.

Kapatkin, A. S., Mullen, H. S., Matthiesem, D. T. (1992). Leiomyosarcoma in dogs cases (1983-1988). *JAVMA.*, 201, 1077-1079.

Köküslü, C., Özkul, A. (1975). Evcil kanatlılarda görülen tümör çeşitleri. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 22, 41-49.

Köküslü, C., Erer, H., Ünal, F. E., (1980). İneklere vulva ve vagina tümörleri. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 27, 431-439.

LaRock, R.G., Ginn, P.E. (1997). Immunohistochemical staining characteristics of canine gastrointestinal stromal tumors. *Vet. Pathol.*, 34, 4, 303-11.

Luna, L.G. (1968). Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology. 3rd. Ed. McGraw-Hill Book Company, New York.

Nunnery, E. W., Lipper, S., Reddick, R., Khan, L. B.

(1981). Leiomyosarcoma arising in a chronic venous stasis ulcer. *Hum. Pathol.* 12, 10, 951-3.

Özkul, A. İ., Aydın, Y. (1996). Tumours of the urinary bladder in cattle and water buffalo in the black sea region of Turkey. *Br. Vet. J.*, 152, 473-475.

Pamukçu, M. A., Bryan, T. G. (1976). Pathology of the bovine urinary bladder tumors. *F. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 3, 3, 27-44.

Pamukçu, A. M. (1955). Investigations on the pathology of enzootic bovine haematuria in Turkey. *Zentralblatt für Veterinarmedizin B.* 4, 409-429.

Pamukçu, A. M., Ertürk, E. (1962). Ankara'da köpeklerde görülen tümör çeşitleri. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 9, 1, 1-9.

Papazoglou, L., Rallis, T., Tontis, D., Adamama, K. (1996). Leiomyosarcoma of the ileum in a dog. *Canine Practice*, 21, 25-29.

Patnaik, A. K., Hurvitz, A. L., Johnson, G. F. (1977). Canine gastrointestinal neoplasms. *Vet. Pathol.*, 14, 547-

555.

Patnaik, A. K., Schwarz, P. D., Greene, R. W. (1986). A histopathologic study of twenty urinary bladder neoplasms in the cat. *J. Small Anim. Pract.*, 27, 7, 433-445.

Schmidt, R. E., Langham, R. F. (1967). A survey of feline neoplasms. *JAVMA.*, 151, 1325-1330.

Sönmez, G., Özmen, Ö. (1996). Bursa'da 1988-1996 yılları arasında incelenen köpek tümörleri *U. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 15, 69-76.

Spangler, L. W., Culbertson, R. M., Kass, H. P. (1994). Primary mesenchymal (Nonangiomatous/ Nonlymphomatous) neoplasms occurring in the canine spleen: Anatomic classification, immunohistochemistry, and mitotic activity correlated with patient survival. *Vet. Pathol.*, 31, 37-47.

Weinstein, M. J., Carpenter, J. L., Schunk, C. J. M. (1989). Nonangiogenic and nonlymphomatous sarcomas of the canine spleen: 57 cases (1975-1987). *JAVMA.*, 195, 6, 784-788.