



Bir Köpekte Bulaşıcı Venereal Tümör Meme Metastazının İnce İğne Aspirasyonu ile Sitolojik Teşhisi ve Vincristine Sülfat ile Tedavisi

Ertan ORUÇ^{1✉} Yavuz Selim SAĞLAM¹ Mehmet CENGİZ² Bülent POLAT²

1. Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 25240, Erzurum
2. Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, 25240, Erzurum

Özet: Bu çalışmada 2,5 yaşlı ve 40 kg ağırlığındaki Kangal ırkı dişi bir köpekte gözlenen meme dokusuna metastaz oluşturmuş bulaşıcı venereal tümör (BVT) olgusu klinik, sitolojik ve histopatolojik olarak tanımlanmıştır. Vaginada bulunan primer tümör kitlesinden alınan biyopsi örneklerinde, ince bir stromayla ayrılmış tümör hücrelerinin, yuvarlak şekilli oldukları ve çok sayıda sitoplazmik vakuol içerdikleri görüldü. Metastatik lezyondan hazırlanan ince iğne aspirasyonu smearlerinde de benzer olarak iri, yuvarlak ve çekirdekleri ekzantrik yerleşimli ve çok sayıda intrasitoplazmik vakuol içeren tümör hücrelerinin yangı hücreleri ile birlikte buldukları gözlemlendi. Kemoterapötik ajan olarak Vincristine sülfat (Vincristine-Teva®, Teva, Hollanda) 0,025mg/kg dozda, haftada bir olmak üzere, üç kez uygulandı. Uygulama sonunda meme bezindeki kitlenin tamamen kaybolduğu ve vagina içindeki kitlenin ise küçülerek sadece klitoral bölge civarında kaldığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Bulaşıcı venereal tümör, İnce iğne aspirasyonu, Köpek, Metastaz, Sitoloji

Cytological Diagnosis of Breast Metastasis of Transmissible Venereal Tumor by Fine Needle Aspiration and the Treatment with Vincristine Sulphate in a Dog

Abstract: In this study, cytopathologic and histopathologic features of transmissible venereal tumor (TVT) and breast metastasis in 2,5 years aged female Kangal dog, 40 kg in weight, were described. Sheets of round cells with nuclear and cytoplasmic variations and intracytoplasmic vacuols were observed in histopathologic sections. Large, round shaped tumor cells with intracytoplasmic vacuols and eccentric nuclei were detected also in needle aspiration cytology prepared from metastatic lesion. Vincristine sulfate (Vincristine-Teva®, Teva, Netherlands) was used for the therapy in as 3 doses (0,025mg/body weight, once a week). It was shown that the mammary gland mass completely disappeared and the vaginal mass shrunk and it was noted that only clitoral region at the end of the therapy.

Key words: Transmissible venereal tumor, Fine needle aspiration, Dog, Metastasis, Cytology

✉ Ertan ORUÇ, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 25240, Erzurum.
E-posta: ertanoruc@hotmail.com

GİRİŞ

Bulaşıcı venereal tümör (BVT) köpeklerde genellikle dış genital bazen de iç genital organlarda görülen retikülo-endotelyal kökenli bir tümör olup, aynı zamanda infeksiyöz sarkoma, venereal granuloma, transmissible lenfosarkoma ve sticker tümörü olarak da bilinmektedir. Çiftleşme ile bulaştırılan tümöre özellikle genç ve seksüel olgunluğa ulaşmış aktif köpeklerde rastlanılır ve dişi köpeklerin yatkınlığı daha fazladır. Bulaşma tümör hücrelerinin genital mukozaya implantasyonu ile gerçekleşir. BVT'lerde metastaz olaylarının değişik kaynaklarda % 5-17 'den az olduğu ve erkek hayvanlarda metastazın (% 16) dişilere oranla (% 2) daha yaygın olduğu bildirilmiştir (Martins ve ark. 2005, Purohit 2009). Her iki cinsiyette de dış genital organlar tümörün en çok yerleştiği bölgeler olup, deri, deri altı bağ dokusu, burun ve ağız boşluğu göz, beyin, lenf düğümü, karaciğer, dalak ve kemik iliği, abdominal ve subinguinal bölge, uterus ve ovaryumlarda tümör metastazlarının görüldüğü rapor edilmiştir (Moulton 1978; Parent ve ark, 1983; Gülbahar ve Hazıroğlu 1995; Papazoğlu ve ark. 2001; Goldschmidt ve Handrick 2002; Salt ve ark. 2005; Park ve ark. 2006; Baştan ve ark. 2008; Özyurtlu ve ark. 2008).

Kangal ırkı dişi bir köpekte tespit edilen BVT olgusu ve meme metastazı, ince iğne aspirasyon smearlerinden pratik ve kolayca tanımlanması sebebiyle, bu çalışmanın yayın olarak sunulması uygun görülmüştür.

MATERYAL ve METOD

Çalışma materyalini, perianal bölgesinde kitle ve kanlı akıntı şikayeti ile Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı kliniğine getirilen 40 kg ağırlığındaki 2,5 yaşlı Kangal ırkı dişi köpek oluşturdu. Hayvan sahibi tarafından perianal bölgedeki kitlenin 1 ay, memedeki şişliğin ise 1 haftadır gözlendiği belirtildi. Primer tümör odağın-

dan biyopsi materyali ve memedeki şişlikten ince iğne aspirasyonu yöntemiyle sitolojik örnek alındı. Biyopsi materyali % 10'luk tamponlu formalin solüsyonunda tespit edildi. Rutin alkol-ksilol takibi sonrasında hazırlanan parafin bloklardan alınan 5 mikronluk kesitler hematoksilin-eozin (H-E) ile boyandı. İnce iğne aspirasyonu yöntemi ile memeden çekilen örnekten ise, temiz bir lam üzerine damlatılan aspirat diğer bir temiz lam yardımıyla yayıldı ve havada kurumaya bırakıldı. Kuruyan preparatlar Papanikola boyası ile usulüne uygun olarak boyandı.

BULGULAR

Klinik ve makroskopik bulgular

Klinik ve makroskopik incelemelerde vaginanın dorsalinde yaklaşık 2X2X2 cm büyüklüğünde, vulvadan taşkın, kırmızı renkli ve dış yüzeyi ülserli ve frajil yapı ile karşılaşıldı. İnguinal bölgenin muayenesinde kaudal 5. meme loblarında bilateral kitle görüldü. Palpasyonda ise mevcut kitlenin yumuşak kıvamlı olduğu dikkati çekti (Şekil 1). Hayvan sahibinden alınan anamnezde, hayvanın genel durumunun iyi olduğu öğrenildi.

Sitoloji

Biyopsi örneğinden hazırlanmış yayma frotiler ışık mikroskopunda incelendiğinde; tümör hücreleri iri, yuvarlak ve bazen poligonal şekilli olup, çekirdeklerin sitoplazmanın bir kenarına daha yakın (ekzantrik) konumda olduğu görüldü. Çekirdekçiklerin daha koyu boyandığı dikkati çekti. Çekirdek-sitoplazma oranları genelde 1:2-2:3 oranında olup, çekirdek lehine kayma vardı. Eozinofilik boyanmış sitoplazmada genelde birden fazla beyaz vakuol oluşumları gözlendi (Şekil 2). Memeden hazırlanan iğne aspirasyon preparatlarının hücreden zengin ve hücre eksfoliyasyonunun oldukça iyi olduğu dikkati çekti. Primer odaktan hazırlanan smearlere benzer olarak

burada da hücrelerin yuvarlak ve iri oldukları ve kümelenme yapmadan tek tek ekfolye oldukları görüldü. Çekirdek-sitoplazma oranları 1:2-2:3 arasında değişmekte olup, intrasitoplazmik vakuol oluşumları bu hücrelerde de belirgindi (Şekil 3). Hem primer tümör odağından hem de memeden hazırlanan preparatlarda anizonükleozis ve anizositozis gözlemlendi. Yine tümör hücreleri arasında dağılmış görünümde ve çoğunluğu lenfosit olmak üzere nötrofil lökosit ve eritrositler dikkati çekti (Şekil 3).

Histopatoloji ve Tedavi

Primer kitleden alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemelerinde, ince bir stromayla ayrılmış tümör hücrelerinin yuvarlak şekilli oldukları ve çok sayıda sitoplazmik vakuol içerdikleri görüldü. Tümör hücreleri eozinofilik sitoplazmalı olup, iri-

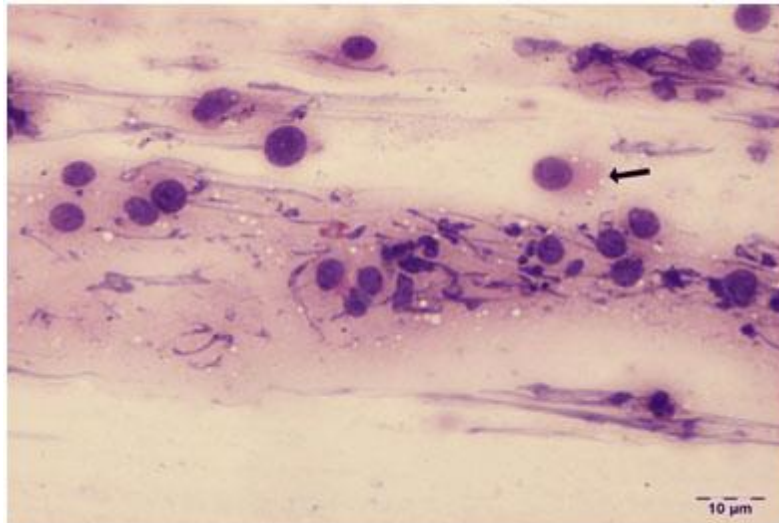
yuvarlak çekirdeklere sahiplerdi. Belirgin anizositozis ve anizonükleozis ile birlikte mitotik figürler diğer önemli bulgular olarak kaydedildi (Şekil 4). Sitolojik ve histopatolojik incelemeler sonucunda BVT olduğu saptanan tümöral oluşuma yönelik kemoterapi uygulanmasına karar verildi. Kanda ve kan serumunda yapılan biyokimyasal ve hematolojik muayenelerin ardından, kemoterapi uygulamasına bir engel olmadığı görüldü.

Kemoterapötik ajan olarak Vincristine sülfat (Vincristine-Teva®, Teva, Hollanda) 0,025mg/kg dozda ve haftada bir olmak üzere, üç kez uygulandı. Birinci uygulama sonunda kanlı vaginal akıntının kesildiği, uygulama sonunda meme bezindeki kitlenin tamamen kaybolduğu, vagina içindeki kitlenin ise sadece klitoral bölge civarında ve yaklaşık 1x1x1 cm ebadında kaldığı görüldü.



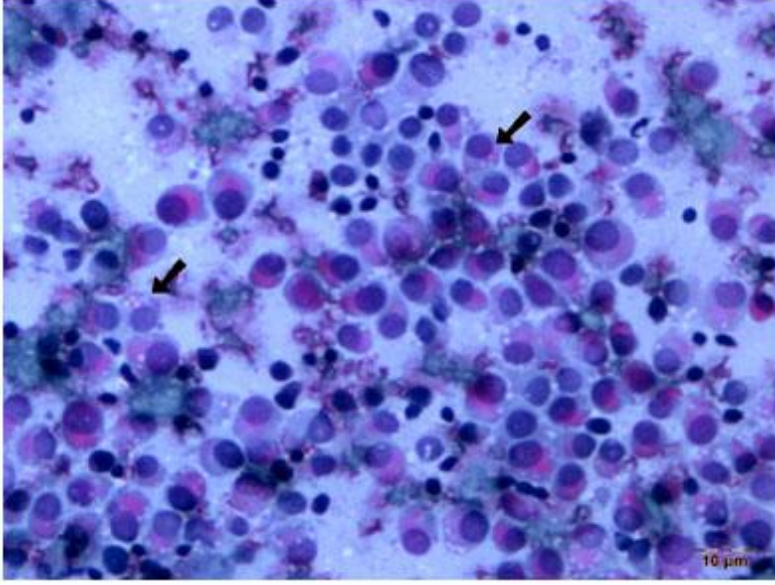
Şekil 1. Perianal mukozada kırmızı renkli ve ülserli BVT kitlesi (beyaz ok) ve kaudal meme lobunda şişkinliğe yol açmış tümör metastazı (siyah ok).

Figure 1. Ulcerative TVT mass in red colour in perianal mucosa (white arrow) and metastasis led to swelling in caudal lobe of the breast (black arrow).



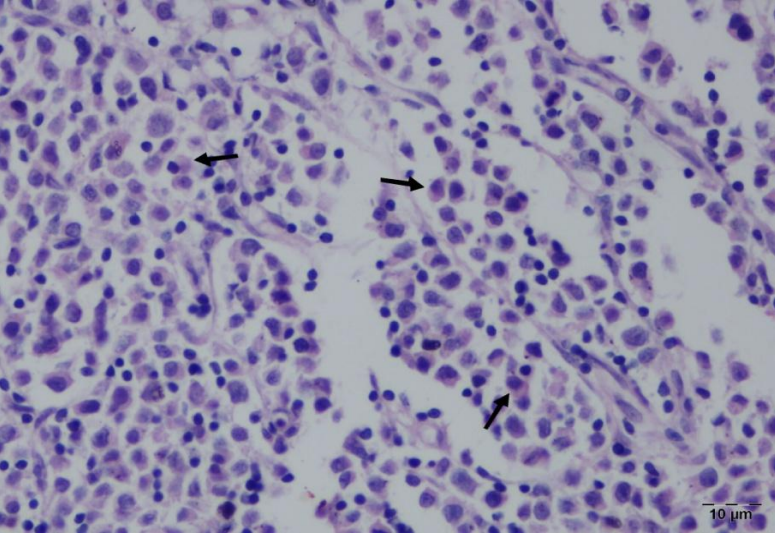
Şekil 2. İntrasitoplazmik vakuol içeren tümör hücreleri (ok) ve anizonükleozis. Primer tümör odağından hazırlanmış imprint smeari. Papanikola boyası.

Figure 2. Tumor cell containing intracytoplasmic vacuols (arrow) and anisonucleosis. Imprint smear from primary tumor. *Papanicolaou stain*.



Şekil 3. Metastaz odağından hazırlanmış iğne aspirasyonu smearinde iyi eksfolye olmuş tümör hücreleri. Ekzantrik yerleşimli çekirdekler ve intrasitoplazmik vokuoller (oklar). Belirgin anizonükleozis ve anizositosis. Tümör hücreleri arasında çok sayıda lenfositik hücre görülmekte. *Papanikola boyası*.

Figure 3. Well-exfoliated tumor cells. Eccentric nuclei and intracytoplasmic vacuols (arrows). Anisocytosis and anisonucleosis is prominent. Lymphocytes scattered among the tumor cells in needle aspiration cytology prepared from metastatic lesion. Papanicolaou stain.



Şekil 4. İnce bir stroma ile çevrili, çekirdekleri ekzantrik yerleşimli tümör hücreleri (oklar) ve pleomorfizm. Tümör hücreleri arasında çok sayıda lenfositik hücre görülmekte. H-E.

Figure 4. Tumor cells with eccentric nuclei (arrows) were surrounded by thin stroma and pleomorphism. Lymphocytes scattered among the tumor cells. H-E.

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda köpeklerde venereal tümör olgularının oldukça yaygın olduğu dikkati çekmektedir. Mısırlıoğlu ve ark. (1994) köpeklere ait 19 vaginal tümör olgusundan 12'sinin BVT olduğunu (% 63,2) bildirmişlerdir. Sönmez ve Özmen (1996) inceledikleri köpek tümörleri içerisinde % 34, 8 oranında BVT ile karşılaştıklarını rapor etmişlerdir. Gülçubuk ve Gürel (2003) 1995-2000 yılları arasında değişik ırk ve cinsiyete sahip 182 adet köpekte saptanan tümörlerin istatistiksel değerlendiril-

mesinde 73 dişi genital sistem tümöründen 15'inin (% 20,4), 5 erkek genital sistem tümöründen 3'ünün (% 60) BVT olduğunu belirtmişlerdir.

BVT genelde iyi huylu bir tümör olarak kabul edilmekle birlikte, bazen malignitesi oldukça yüksek bir karakter kazanabilmektedir. Bunda en etkin rolü oynayan faktörün bağışıklık sistemi olduğu belirtilmiştir. Bağışıklık sistemi güçlü hayvanlarda çeşitli immun mekanizmalar tümörün yayılmasını sınırlandırdığı gibi, tümör hücrelerine karşı oluşan spesifik antikorlar da tümör gelişiminin gerilemesine sebep

olmaktadır. Bağışıklık sistemi zayıf olan hayvanlarda ise tümör malign karakterli olup, yeni metastatik tümörlere yol açabilmektedir (Moulton, 1978; Fenton ve Yang, 1988; Cohen, 1985; Yang, 1988).

BVT'nin makroskopik özellikleri üzerine yapılan çalışmalarda, tümörün karnıbahar görünümünde ve bazen ülserli ve gevrek kıvamlı olduğu, histopatolojik olarak ise veziküler çekirdeklere sahip tümör hücrelerinin iri, yuvarlak, poligonal veya oval yapıda olduğu, tümör parankiminin ince bir stroma ile çevrelendiği ve anizositos, anizonükleozisle birlikte mitozun sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (Moulton, 1978; Gülbahar ve Hazıroğlu, 1995; Goldschmidt ve Hendrick, 2002; Gonzalez ve ark., 2000; Salt ve ark., 2005; Martins ve ark., 2005; Thangathurai ve ark., 2008). Sunulan çalışmada tanımlanan BVT olgusu, makroskopik ve mikroskopik özellikleri bakımından önceki raporlarda bildirilen bulgularla uyumlu bulunmuştur.

BVT teşhisi amacıyla histopatolojik bulguların yanı sıra; sitolojik, immunohistokimyasal ve moleküler yöntemlerden de yararlanılmaktadır. İmmunohistokimya çalışmalarında tümör hücrelerinin lysosime ve vimentine karşı güçlü pozitiflik gösterdikleri bildirilmiştir (Sandusky ve ark., 1987; Marchal ve ark., 1997; Park ve ark., 2006). Ayrıca BVT'nin ayırıcı tanısında hücre proliferasyon ve apoptozis'in kullanılabilir bir yöntem olduğu bazı araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir. Gonzalez ve ark. (2000), BVT olaylarında progressif dönemde Ki-67'nin arttığını, kemoterapi sonrası gerileyen olgularda ise azaldığını, yine apoptotik hücre oranının gerileyen tümörlerde belirgin bir biçimde artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Güvenç ve ark. (2002) da mitotik aktivite ve apoptotik indeksin köpeklerde BVT'nin kutanöz histiyositomadan ayırımı için kullanılabilir bir yöntem olduğunu rapor etmişlerdir.

BVT olgularının erken ön tanısı için sitolojik örneklerin incelenmesi oldukça önemlidir. BVT olgularından hazırlanmış sitolojik preparatlarda

hücre eksfoliyasyonunun iyi olduğu, değişken büyüklükte iri çekirdekli tümör hücrelerinin küme şeklinde ya da tekli eksfoliyasyon gösterdikleri ve hafif bazofilik sitoplazma ile intrasitoplazmik vakuollerin görüldüğü bildirilmiştir (Gonzalez ve ark., 2000; Park ve ark., 2006; Thangathurai ve ark., 2008; Özyurtlu ve ark., 2008). Sunulan çalışmada; Kangal ırkı dişi bir köpekte gözlemlenen BVT olgusunun inguinal bölgede kaudal meme loblarına metastaz yaptığı gözlenmiş, ancak çalışma örneklerinin nekropsisi sonrası değil, canlı hayvandan alınması ve genel durumunun da iyi olması sebebiyle diğer organlara olan metastazları ile ilgili olarak bir inceleme yapılamamıştır. BVT ile ilgili yapılan literatür taramasında meme metastazlarına oldukça sınırlı sayıda rastlanmış olup, Salt ve ark. (2005) sundukları ayrıntılı literatür taramada sadece bir raporda meme metastazı görüldüğünü bildirmişlerdir.

Sonuç olarak bu çalışmada, BVT'nin seyrek metastaz gösterdiği meme dokusunda şekillenen kitleden oldukça pratik hazırlanan ince iğne aspirasyonu smearlerinden kolayca teşhis edilebileceği ve meme bezine metastaz yapan BVT kökenli meme tümörlerinde kemoterapötik ajan olarak vincristin sülfat uygulamasının başarıyla kullanılabilirliği görülmüştür.

KAYNAKLAR

- Baştan A., Acar DB., Cengiz M., 2008. Uterine and ovarian metastasis of transmissible venereal tumor in a bitch. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, 32(1), 65-66.
- Cohen D., 1985. The canine transmissible venereal tumor: A unique result of tumor progression. *Adv. Cancer Res.*, 43,75-112.
- Fenton MA., Yang T., 1988. Role of humoral immunity in progressive and regressive and metastatic growth of the canine transmissible venereal sarcoma. *Oncology*, 45, 210-213.

- Goldschmidt MH., Hendrick MJ., 2002. Tumors of the skin and soft tissues. In "Tumors in Domestic Animals", Ed., DJ Meuten. 4th ed., Iowa State Press, Ames, IA.
- Gonzalez CM., Griffey SM., Naydan DK., Flores E., Cepeda R., Cattaneo G., Madewell BR. 2000. Canine transmissible venereal tumour: a morphological and immunohistochemical study of 11 tumours in growth phase and during regression after chemotherapy. *J. Comp. Path.*, 122, 241–248.
- Guvenc T., Haligur M., Orman N., Haziroglu R. 2002. Mitosis and apoptosis in canine cutaneous histiocytoma and transmissible venereal tumour. *Acta Vet Hung.*, 50 (3), 315–321.
- Gülbahar MY., Haziroğlu R., 1995. Bir köpekte ekstragenital metastazlı transmissible venereal tümör olgusu. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 42, 441-444.
- Gülçubuk A., Gürel A., 2003. 1995-2000 yılları arasında İstanbul'da saptanan köpek tümörleri. *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 29 (1), 83-91.
- Marchal T., Chabanne L., Kaplanski C., Rigal D., Magnol JP., 1997. Immunophenotype of the canine transmissible venereal tumour. *Vet Immunol Immunopathol.*, 57, 1-11.
- Martins MIM., Souza F, Gobello C., 2005. The canine transmissible venereal tumor: etiology, pathology, diagnosis and treatment. In "Recent Advances in Small Animal Reproduction" Eds., PW Concannon, G England, J Verstegen and C Linde-Forsberg, International Veterinary Information Service, Ithaca NY.
- Mısırlıoğlu D., Ünal EF., Nak D., Nak Y., Özmen Ö., 1994. Doğum kliniğinde sık rastlanılan tümör olguları. 1. Genital kanal tümörleri. *U. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 13 (1-2-3), 49-56.
- Moulton JE., 1978. Tumours in Domestic Animals. University of California Press. Berkeley and Los Angeles, California.
- Özyurtlu N., Bademkiran S., Ünver Ö., Yıldız F., İçen H., 2008. Dişi bir köpekte transmissible venereal tümörün abdominal ve subkutan inguinal bölgeye metastazı. *Dicle Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 1 (2), 48-51.
- Papazoglou LG., Koutinas AF., Plevraki AG., Tontis D., 2001. Primary intranasal transmissible venereal tumour in the dog: A retrospective study of six spontaneous cases. *J. Vet. Med. A*, 48, 391-400.
- Parent R., Teuscher E., Morin M., Buyschaert A., 1983. Presence of the canine transmissible venereal tumor in the nasal cavity of dogs in the area of Dakar (Senegal). *Can. Vet. J.*, 24, 287-288.
- Park MS., Kim Y., Kang MS., Oh SY., Cho DY., Shin NM., Kim DY., 2006 Disseminated transmissible venereal tumor in a dog. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 18,130–133.
- Purohit GN., 2009. Canine transmissible venereal tumor: A Review. *The Internet Journal of Veterinary Medicine*, 6(1). http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_veterinary_medicine/volume_6_number_1_39/article_printable/canine-transmissible-venereal-tumor-a-review.html.
- Salt S., Yanık K, Seyrek İntaş, D., Alper E., Mısırlıoğlu D., Özmen Ö., Seyrek İntaş K., 2005. İki köpekte rastlanan transmissible venereal tümör (TVT) olgusunun klinik, radyografik, ultrasonografik, sintigrafik ve histopatolojik bulguları. *Vet. Cer. Derg.*, 11 (1-4), 48-55.
- Sandusky GE., Carlton WW., Wightman KA., 1987. Diagnostic immunohistochemistry of canine round cell tumors. *Vet. Pathol.*, 24, 495-499.

Sönmez G., Özmen Ö., 1996. Bursa'da 1988-1996 yılları arasında incelenen köpek tümörleri. U.Ü. Vet. Fak. Derg., 15(1-2-3),69-76.

Thangathurai R., Balasubramaniam GA., Dharmaceelan S., Balachandran P., Srinivasan P., Sivaseelan S., Manohar BM., 2008. Cytological diagnosis and its histological correlation in canine transmissible venereal tumour. Veterinarski Arhiv., 78 (5), 369-376.

Yang TJ., 1988. Immunobiology of a spontaneously regressive tumor, the canine transmissible venereal sarcoma (Review). Anticancer Res.,8:93-96.