

DOI 10.7251/VETJSR046D

UDK 591.18.084:616.345-006.6

Originalni naučni rad

СИМУЛТАНО ПРИСУСТВО МЕЛАНОМА И АДЕНОМА У ПЕРИАНАЛНИМ ЖЛЕЗДАМА ПАСА

Ивана ДАВИДОВ^{1*}, Владимир ВИДОВИЋ², Александар БОЖИЋ¹, Јелена
АЛЕКСИЋ РАДОЈКОВИЋ³, Аннамариа ГАЛФИ ВУКОМАНОВИЋ¹,
Бојана БЛАГОЈЕВИЋ¹

¹Универзитет у Новом Саду, Пољопривредни факултет, Нови Сад, Република
Србија

²Онколошки институт Војводине, Департман медицинске онкологије,
Сремска Каменица, Република Србија

³Универзитет у Београду, Ветеринарски факултет, Београд, Република Србија

*Коресподентни аутор: Ивана Давидов, ivana.davidov@polj.edu.rs

Сажетак: Меланоми су злоћудни тумори који потичу од пигментних ћелија, док су аденоми доброћудни тумори који се развијају из жлездног ткива. Овај рад истражује патохистолошке карактеристике симултано присутних меланома и аденома у перианалним жлездама код старијих паса. У периоду од једне деценије, забележено је четири случаја паса старих између 8 и 12 година, код којих је патохистолошким прегледом потврђено симултано присуство меланома и аденома у перианалној жлезди. У свим анализираним случајевима, тумори су откривени током рутинских клиничких прегледа због присуства видљивих промена у перианалној регији. Налаз оба типа тумора у истом органу тј. ткиву представља ретку и комплексну патологију која захтева пажљиву дијагностику. Ова открића указују на потребу за детаљним истраживањем патогенезе ове ретке комбинације тумора, као и за развој нових терапијских приступа. Такође, овај рад има за циљ да укаже на важност раног препознавања и правовременог третмана, као и на потребу за додатним истраживањима како би се боље разумела клиничка и патолошка својства ових тумора код старијих паса.

Кључне речи: аденома, меланома, пас, перианална жлезда

УВОД

Меланома је неоплазија, која настаје услед неконтролисане пролиферације меланоцита, ћелија одговорних за продукцију меланина. Иако је кожни меланом најчешћи, овај тумор може настати и на слузокожама, у оку и на можданим овојницама. Иако сви подтипови воде порекло од меланоцита и деле заједничко ембрионално порекло и функцију, њихова етиопатогенеза и биолошко понашање значајно се разликују, укључујући и начине метастазирања (Van der Weyden и сар., 2020).

Код паса, меланома може бити доброћудна или злоћудна. Доброћудна се најчешће јавља на глави, трупцу и екстремитетима (Smith и сар., 2002). Злоћудни облик је далеко заступљенији и јавља се у 70% случајева, при чему је 62% локализовано у усној дупљи, 27% у кожи, 6% на прстима, а 4% сублингвално (Gillard и сар., 2014; Polton и сар., 2024). Према Dobson (2013), пси с јачом пигментацијом, попут шнауцера и шкотских теријера, имају већу предиспозицију за кожној форму меланома.

Аденома је бенигна неоплазија епително-жлезданог порекла. Иако доброћудни, аденоми се сматрају предканцерозним лезијама које се могу развити у аденокарциноме (Bennett и сар., 2002; Valenčáková-Agyagosová и сар., 2019). Перианални аденоми су једни од најчешћих неоплазија перианалне регије код паса и настају у лојним и знојним жлездама ове регије, али и на препуцијуму, у основи репа и у препонама (Valenčáková-Agyagosová и сар., 2019).

Перианалне жлезде имају важну улогу у обележавању територије и физиолошким процесима везаним за анус, али су истовремено подложне различитим патолошким променама. Најчешће су то аденоми, а ређе и злоћудне неоплазије као што је меланома. Симултано присуство меланома и аденома у перианалним жлездама изузетно је ретко и тек недавно постаје предмет научног интересовања.

Старији пси су посебно осетљиви, па су перианалне промене у овој популацији честе. Перианални аденом представља један од најчешћих бенигну неоплазијаа код старијих мужјака (Brodzki и сар., 2023), док је меланома повезана с лошом прогнозом због своје агресивности (Nishiya и сар., 2016; Van der Weyden и сар., 2020; Polton и сар., 2024). Иако механизми који доводе до њиховог истовременог јављања нису разјашњени, могућа је и патофизиолошка повезаност, али недостају студије које би то потврдиле.

Сходно томе, значај патохистолошког прегледа је од пресудне важности, јер једино ова дијагностичка метода омогућава прецизно утврђивање природе неоплазија и доношење адекватних терапијских одлука. Овај рад има за циљ да укаже на клиничку релевантност истовременог присуства меланома и аденома и да подстакне даља истраживања овог ретког, али значајног патолошког феномена.

МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДЕ

Истраживање је обухватило четири пса који су прегледани и лечени у ветеринарским клиникама на територији града Новог Сада у периоду од 2014. до 2024. године. Сви пси су старости између 8 и 12 година, са клиничким симптомима који су указивали на патологију перианалних жлезда. Пацијенти, укључени у истраживање су: два пса расе стафорд (мужјак, стар 8 година и женка, стара 11 година), један пас расе златни лабрадор (мужјак, стар 12 година) и један пас расе ретривер (мужјак, стар 10 година).

Псима је урађен свеобухватан клинички преглед у оквиру којег су евидентирани клинички симптоми као што су оток и болови у перианалној регији, нелагодност при дефекацији и видљиве промене у анусној регији. Промене у понашању као

што су учестало лизање и трљање ануса су такође забележене као индикатори патологије перианалних жлезда.

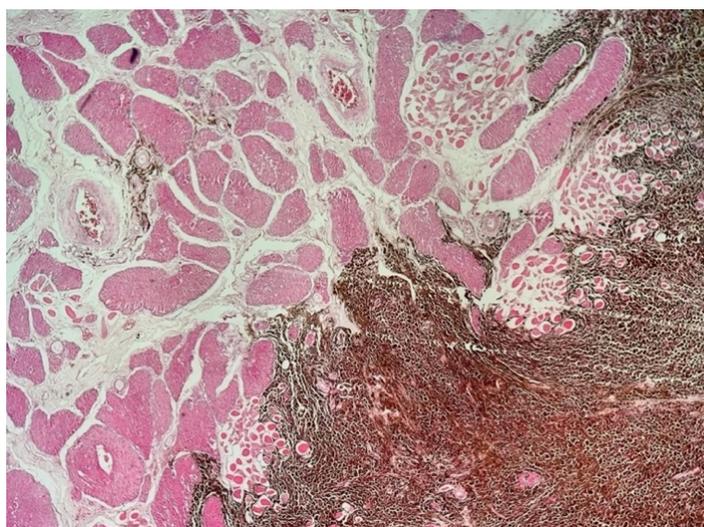
Ултразвучно снимање је коришћено за процену величине и локализације неоплазија, као и за идентификацију евентуалних метастаза или других абнормалности у перианалној регији. Ултразвучни преглед је такође помогао у процени структуре неоплазија и оцени његових граница пре хируршке ексцизије. Сви пси су подвргнути радикалним хируршким интервенцијама у којима су уклоњене неоплазије перианалних жлезда. Величина промена пре хируршке ексцизије износила је од 3,0x3,5 до 8,1x5,2 cm, што указује на то да су неоплазије биле релативно велике пре операције. Хируршка ексцизија је укључивала потпуно уклањање неоплазија, с циљем смањења ризика од рецидива и метастаза.

Након хируршке ексцизије неоплазија, узорци ткива су послати на патохистолошки преглед. Промењено ткиво перианалних жлезда је фиксирано у 10% раствору формалина, прожето кроз серију алкохола ради фиксације ткива и на крају укалупљено у парафин. Парафински блокови су сечени на микротому на дебљину 3 μ m и бојени хематоксилин еозином. Затим су добијени хистолошки препарати подвргнути детаљном микроскопском прегледу, где је утврђена природа тумора, као и њихова инвазивност и степен диференцијације.

Од статистичких метода, коришћена је дескриптивна статистика за анализу података. Подаци о раси, старости, полу, клиничким знаковима, величини неоплазија пре операције, типу тумора и исходима лечења су анализирани и представљени табеларно.

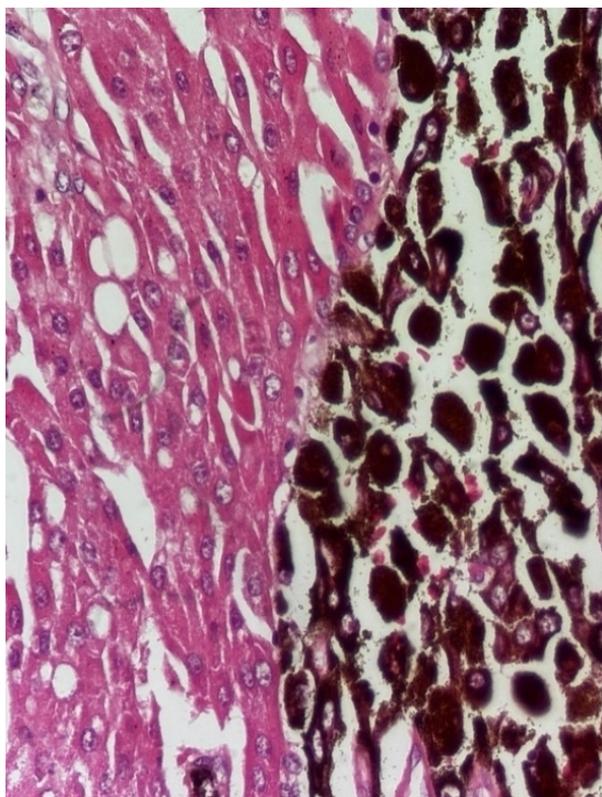
РЕЗУЛТАТИ

На основу анализе четири патохистолошка препарата перианалних жлезда паса, утврђено је присуство и меланома и аденома у истом видном пољу (слика 1).



Слика 1. Патохистолошки налаз симултаног присуства меланома (доњи десни угао) и аденома (горњи леви угао) у перианалној жлезди паса (ХЕ, 40x)

На хистолошким препаратима се уочавају две различите популације ћелија, које су приказане на слици 2. Прву популацију ћелија карактеришу присутне добро организоване лобуларне структуре, сачињене од полиедарних ћелија са умерено еозинофилном и вакуолизованом цитоплазмом. Ћелије формирају солидна гнезда и трабекуле, окружене фиброваскуларним септама. Језгра су округла, са фино гранулисаним хроматином и малим нуклеолусима. Митотска активност је ниска и нема знакова инвазије у околно ткиво. Морфолошки налаз одговара аденому перианалне жлезде. Другу популацију ћелија чини популација плеоморфних ћелија, са обиљем еозинофилне до амфифилне цитоплазме, са интрацитоплазматским гранулама меланина (браон до црне боје). Ћелије формирају гнезда и трабекуле, са инвазивним карактеристикама. Језгра су велика, хиперхроматична и неправилна. Присутне су честе митозе, укључујући и абнормалне форме. Уочава се инвазија у жлездано ткиво перианалне жлезде. Овај налаз морфолошки одговара злоћудном меланому.



Слика 2. Патохистолошки налаз аденома (лево) и меланома (десно) у перианалним жлездама паса (ХЕ, 100х)

Сви пси, укључени у ово истраживање, показивали су клиничке симптоме који су указивали на промене у перианалним жлездама. Најчешћи симптоми су били оток и бол у перианалној регији, што је било видљиво код сва четири пса. У табели 1 је приказ клиничких симптома код прегледаних паса.

Табела 1. Приказ клиничких симптома код паса

Симптом	Број паса	Процент (%)
Бол у перианалној регији	4	100%
Оток перианалних жлезда	4	100%
Проблеми са дефекацијом	2	50%
Лизање анусне регије	3	75%

Пре хируршке ексцизије, величина промене у перианалној регији се кретала од 3,0x3,5 до 8,1x5,2 cm. Величина и облик промене били су слични код свих пацијената, без значајних варијација. Подаци о величини промена (табела 2) указују на то да су све промене имале сличну величину пре операције. То значи да су тумори били релативно велики и да су могли узроковати клиничке симптоме.

Табела 2. Приказ величине промене пре хируршке ексцизије

Раса	Пол	Величина промене (cm)
Стафорд	Мужјак	3,9x4,6
Стафорд	Женка	3,0x3,5
Златни лабрадор	Мужјак	8,1x5,2
Ретривер	Мужјак	5,8x6,1

У сва четири случаја изведене су радикалне хируршке интервенције са циљем потпуног уклањања туморских промена. На основу патохистолошког налаза достављеног уз хируршки материјал, резекционе маргине су у сва четири случаја оцењене као чисте, односно без присуства туморских ћелија на ивицама препарата.

Пси су праћени у постоперативном периоду у трајању од најмање шест месеци. Праћење је обухватало клинички преглед и контролу оперативног места, с посебним освртом на могуће локалне рецидиве или знакове системског ширења болести. Код три пса није утврђено присуство локалних промена нити појава метастатских лезија, те су показали потпун и трајан опоравак. Код једног пса забележен је локални рецидив након шест месеци, док током периода праћења нису утврђене метастатске промене (табела 3).

Табела 3. Приказ хируршких третмана и исхода

Тип хируршког лечења	Број паса
Радикално уклањање тумора	4
Без рецидива	3
Са рецидивом	1

ДИСКУСИЈА

Резултати овог истраживања указују на симултано присуство меланома и аденома у перианалној жлезди старијих паса, што је ретка, али важна патолошка појава која може имати озбиљне последице по здравље ових животиња. С обзиром на то да је у овом истраживању укључено само четири пса, објективност и широка примена ових резултата морају бити ограничени. Међутим, добијени подаци могу бити корисни у разумевању клиничког курса и лечења оваквих случајева.

Јакоб и Балка су 2012. године објавили први случај налаза симултаног присуства злоћудног кожног меланома и саркома код паса. У овом истраживању који је трајао једну деценију забележена су четири случаја симултаног присуства меланома и аденома у перианалној жлезди паса. Патохистолошки налаз аденома односно меланома из овог истраживања се поклапа са налазима Valenčáková-Agyagosová и сар. (2019) када је у питању аденома односно са Bolon и сар. (1990), Spangler и Kass (2006) и Scott и сар. (2017) када је у питању меланома.

Clarke и Rissi (2018) су код женке америчког стафорда старе 8 година и код мужјака расе златни ретривер дијагностиковали редак облик злоћудног меланома, док су Scott и сар. (2017) код расе лабрадор ретривер старог 14 година и код 12 година старог златног ретривера уочили злоћудне меланоме у перианалној регији. Налази ових аутора одговарају налазима у овом истраживању где се старост паса кретала у распону од 8 до 12 година. Такође, у овом истраживању једна од раса паса је била златни ретривер, код које је дијагностиковано симултано присуство меланома и аденома у перианалној жлезди. Налаз аденома у перианалној жлезди код расе лабрадор у истраживању Das и сар. (2014) одговарају налазу расе лабрадор у оквиру овог истраживања.

Од клиничких симптома код паса у овом истраживању, сви пси су имали болове и отицање перианалних жлезда, што су симптоми који су често присутни код различитих болести перианалне регије, укључујући аденому и меланому. Према истраживању Bolon и сар. (1990), клинички симптоми као што су бол и отицање перианалних жлезда су најчешћи знаци код паса са обољењем перианалних жлезда, што је у складу са резултатима овог истраживања, где су сви пси показивали сличне симптоме. Ови клинички симптоми указују на то да клинички преглед игра кључну улогу у раном откривању ових патологија.

У истраживању Valenčáková-Agyagosová и сар. (2019), Brodzki и сар. (2023) и Saharan и сар. (2024) идентификовано је да се код старијих паса често јављају обољења перианалних жлезда, али са већим фокусом на аденоме. Код паса у овом истраживању, симултано присуство меланома и аденома је било присутно, што је ретка али озбиљна појава која захтева рану и прецизну дијагнозу, како би се избегле компликације као што су метастазе или рецидиви.

Величина тумора пре хируршке ексцизије, у оквиру овог истраживања, била је у распону од 3,0x3,5 до 8,1x5,2 cm. Ови подаци су слични резултатима других истраживања, као што је истраживање Scott и сар. (2017), који наводе да је

величина тумора у перианалним жлездама код паса најчешће између 5 и 10 cm у пречнику. Величина тумора може играти важну улогу у одређивању прогнозе и оперативне интервенције, јер већи тумори често захтевају радикалније хируршке поступке и повезани су са већим ризиком од рецидива.

Међутим, нека истраживања, као што је рад Ahn и сар. (2019) истичу да се са већим туморима у пречнику, повећава ризик од инвазивности и метастазирања, што је такође од значаја у лечењу меланома. За разлику од аденома, који је генерално мање агресиван, меланома има већу тенденцију за метастазирање и агресивнија је болест. То потврђује и патохистолошки налаз у оквиру овог истраживања, где су два пса имала инвазивне форме меланома.

Резултати овог истраживања показују да је 75% паса имало успешан постоперативни опоравак без рецидива, док је један пас имао рецидив тумора. Ова стопа успеха је слична резултатима других аутора који су проучавали хируршко лечење перианалних жлезда код паса. Према истраживању Tozon и сар. (2005) и Das и сар. (2014), већина паса са аденомима перианалних жлезда успешно се опорави након радикалне хируршке интервенције, али рецидиви су чешћи у случајевима меланома (Fonseca-Alves и сар., 2021). Резултати овог истраживања подржавају ову претпоставку, јер је један пас са симултаним присуством меланома и аденома имао рецидив након 6 месеци.

Радикално уклањање тумора у перианалним жлездама, према Hernandez и сар. (2018) има високу стопу успешности, али се рецидиви јављају чешће код паса са малигним обољењима као што је меланома (Fonseca-Alves и сар., 2021). Ово указује на важност постоперативног праћења и ране детекције било каквих знакова поновног појављивања болести, што је такође потврђено у овом истраживању.

Резултати овог истраживања показују да је 75% паса имало потпун опоравак, док је 25% имало рецидив. Ово је у складу са резултатима Singer и Mutch (2006) и Simons и сар. (2016) који су проучавали дугорочне исходе лечења перианалних тумора код паса. Према Tozon и сар. (2005), прогноза за псе са аденомима перианалних жлезда је углавном добра, али код паса са меланомом, прогноза зависи од степена инвазивности и присуства метастаза (Kim и сар., 2005; Smedley и сар., 2011).

Резултати овог истраживања указују на важност раног откривања, адекватне хируршке интервенције и пажљивог постоперативног праћења у случају симултаног присуства меланома и аденома у перианалној жлезди паса.

ЗАКЉУЧАК

Ово истраживање је открило ретко и клинички значајно симултано присуство меланома и аденома у перианалним жлездама код старијих паса. Меланома и аденома, иако се често јављају самостално, у овим случајевима су симултано присутни, што може утицати на дијагностичке и терапијске приступе. Патохистолошка потврда овог симултаног присуства потврђује да су ови тумори

могли имати различите биолошке карактеристике, али су заједно утицали на клинички ток. Стога је важно да ветеринари буду свесни могућности овог симултаног присуства како би поставили тачну дијагнозу и правовремено лечење. Такође, ово истраживање указује на потребу за даљим истраживањима како би се боље разумели механизми ове патологије.

Изјава о сукобу интереса: Аутори изјављују да не постоји сукоб интереса.

ЛИТЕРАТУРА

- Ahn S.O., Cho K.O., Kim S.K., Jung D.I., Yu D. (2019): Malignant anal sac melanoma in a dog. *J Vet Clin*, 36(6):349-352.
- Bennett P.F., DeNicola D.B., Bonney P., Glickman N., Knapp S.W. (2002): Canine anal sac adenocarcinomas: clinical presentation and response to therapy. *J Vet Intern Med*, 16:100-104.
- Bolon B., Calderwood Mays M.B., Hall B.J. (1990): Characteristics of canine melanomas and comparison of histology and DNA ploidy to their biologic behavior. *Vet Pathol*, 27:96-102.
- Brodzki A., Lopuszynski W., Brodzki P., Glodkowska K., Knap B., Gawin P. (2023): Pharmacological treatment of perianal gland tumors in male dogs. *Animals*, 13(3):463.
- Clarke L.L., Rissi D.R. (2018): Malignant rectal melanoma in 2 dogs. *Can Vet J*, 59(2):152-154.
- Das J., Behera S.S., Panda S.K. (2014): Hepatoid adenoma of anal region in a labrador dog and its surgical management. *Intas Polivet*, 15(1):36-38.
- Dobson J.M. (2013): Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. *ISRN Vet Sci*, 2013:941275. DOI: 10.1155/2013/941275
- Fonseca-Alves C.E., Ferreira Ê., de Oliveira Massoco C., Strauss B.E., Fávaro W.J., Durán N., Oyafuso da Cruz N., Dos Santos Cunha S.C., Castro J.L.C., Rangel M.M.M., Brunner C.H.M., Tellado M., Dos Anjos D.S., Fernandes S.C., Barbosa de Nardi A., Biondi L.R., Dagli M.L.Z. (2021): Current status of canine melanoma diagnosis and therapy: Report from a colloquium on canine melanoma organized by ABROVET (Brazilian Association of Veterinary Oncology). *Front Vet Sci*, 8:707025. DOI: 10.3389/fvets.2021.707025
- Gillard M., Cadieu E., De Brito C., Abadie J., Vergier B., Devauchelle P. (2014): Naturally occurring melanomas in dogs as models for non-UV pathways of human melanomas. *Pigment Cell Melanoma Res*, 27:90-102. DOI: 10.1111/pcmr.12170
- Hernandez B., Adissu H.A., Wei B.R., Michael H.T., Merlino G., Simpson R.M. (2018): Naturally occurring canine melanoma as a predictive comparative oncology model for human mucosal and other triple wild-type melanomas. *Int J Mol Sci*, 19(2):394. DOI: 10.3390/ijms19020394
-

- Jakab C., Balka G. (2012): First report of a malignant collision skin tumour with malignant melanoma and anaplastic sarcoma components in a dog. *Acta Vet Hung*, 60:245-255.
- Kim D.Y., Mauldin G.E., Hosgood G., Cho D.Y. (2005): Perianal malignant melanoma in a dog. *J Vet Intern Med*, 19:610-612.
- Nishiya A.T., Massoco C.O., Felizzola C.R., Perlmann E., Batschinski K., Tedardi M.V. (2016): Comparative aspects of canine melanoma. *Vet Sci*, 3:7. DOI: 10.3390/vetsci3010007
- Polton G., Borrego Clemente-Vicario F., Clifford C.A., Jagielski D., Kessler M., Kobayashi T., Lanore D., Queiroga F.L., Rowe A.T., Vajdovich P., Bergman P.J. (2024): Melanoma of the dog and cat: consensus and guidelines. *Front Vet Sci*, 2024:11. DOI: 10.3389/fvets.2024.1359426
- Saharan S., Poonia A., Sachin, Kumar A., Sharma M., Tiwari D.K. (2024): Surgical management of perianal adenoma: A case report of two dogs. *Archives of Current Research International*, 24(6):1-4.
- Scott J.E., Liptak J.M., Powers B.E. (2017): Malignant collision tumors in two dogs. *JAVMA*, 251(8):941-945.
- Simons M., Ferreira J., Meunier R., Moss S. (2016): Primary versus metastatic gastrointestinal melanoma: A rare case and review of current literature. *Case Rep Gastrointest Med*, 2016:2306180.
- Singer M., Mutch M.G. (2006): Anal melanoma. *Clin Colon Rectal Surg*, 19:78-87.
- Smedley R.C., Spangler W.L., Esplin D.G. (2011): Prognostic markers for canine melanocytic neoplasms: A comparative review of the literature and goals for future investigation. *Vet Pathol*, 48:54-72.
- Smith S.H., Goldschmidt M.H., McManus P.M. (2002): A comparative review of melanocytic neoplasms. *Vet Pathol*, 39:651-678.
- Spangler W.L., Kass P.H. (2006): The histologic and epidemiologic bases for prognostic considerations in canine melanocytic neoplasia. *Vet Pathol*, 43:136-149.
- Tozon N., Kodre V., Sersa G., Cemazar M. (2005): Effective treatment of perianal tumors in dogs with electrochemotherapy. *Anticancer Research*, 25:839-846.
- Valenčáková-Agyagosová A., Kiselová-Bileková B., Figurová M., Ledecký V., Zábanský L., Horňáková L. (2019): Canine perineal tumours and selected tumour markers. *Acta Vet Brno*, 88:419-424.
- Van der Weyden L., Brenn T., Patton E.E., Wood G.A., Adams D.J. (2020): Spontaneously occurring melanoma in animals and their relevance to human melanoma. *J Pathol*, 252:4-21.
-