

# Malignes Melanophorom bei einer Griechischen Landschildkröte (*Testudo hermanni*)

## Ein Fallbericht

K. O. Heckers<sup>1</sup>; V. Schmidt<sup>2</sup>; D. Krastel<sup>3</sup>; G. Hildebrandt<sup>4,5</sup>; I. Kiefer<sup>3</sup>; M. Pees<sup>2</sup>

<sup>1</sup>LABOKLIN, Labor für klinische Diagnostik, Bad Kissingen; <sup>2</sup>Klinik für Vögel und Reptilien, Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig; <sup>3</sup>Klinik für Kleintiere, Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig; <sup>4</sup>Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Medizinische Fakultät der Universität Leipzig; <sup>5</sup>Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Medizinische Fakultät der Universität Rostock

## Einleitung

Melanophorome gehen von pigmentbildenden Zellen der Reptilien (Chromatophoren) aus, die Melanin enthalten (Melanophoren) (9). Für die Klasse der Reptilia werden Melanophorome in der Literatur als seltene Tumore beschrieben (14, 15). Bei Schildkröten existiert bislang kein Bericht über diese Neoplasien. Die meisten Fälle wurden bei Schlangen beschrieben (5, 7, 10, 17, 20, 22, 26), einige wenige bei Echsen (11, 13). Der vorliegende Artikel stellt Diagnostik, Therapie und Krankheitsverlauf bei einer Griechischen Landschildkröte (*Testudo hermanni*) mit diesem seltenen Tumor dar.

## Kasuistik

### Anamnese

Eine männliche, 11 Jahre alte Griechische Landschildkröte (*Testudo hermanni*) wurde wegen einer seit 2 Wochen bestehenden Anorexie mit Gewichtsverlust (aktuelles Gewicht: 907 g) vorgestellt. Die Nahrung des einzeln gehaltenen Tieres bestand aus einer Mischung verschiedener Gemüse- und Obstsorten sowie kommerziellem Pelletfutter. Eine Mineralstoffsubstitution erfolgte nicht. Der Schildkröte stand im Terrarium keine UV-Lampe zur Verfügung. Neben der Anorexie bemerkte der Besitzer eine dunkle Verfärbung und Schwellung der Nahtstelle zwischen linkem und dorsalem Rand des Suprakaudalschildes, ventralem Rand des fünften Wirbelschildes und kaudalem Rand des letzten Randschildes auf der linken Seite mit Austritt einer geringen Menge dunkelbrauner Flüssigkeit.

**Malignant melanophoroma in a Hermann's tortoise (*Testudo hermanni*).**

**A case report**

**Tierärztl Prax 2011; 39 (K): 45–50**

Eingegangen: 16. Februar 2010

Akzeptiert nach Revision: 9. Juni 2010

### Korrespondenzadresse

Kim Oliver Heckers

Pathologie

LABOKLIN GmbH&Co.KG

Steubenstraße 4

97688 Bad Kissingen

E-Mail: heckers@laboklin.de

## Klinisches Bild

Bei der klinischen Allgemeinuntersuchung erschien der Ernährungszustand leicht reduziert. Schleimhäute, Augen und Nasenöffnungen ließen keinen auffälligen Befund erkennen. Hornschnabel und Krallen waren arttypisch gewachsen und ebenso wie die Haut ohne auffallenden Befund. Der Panzer wies eine feste Konsistenz auf, war artgerecht gewachsen und gut mineralisiert. Fokal fiel die beschriebene Veränderung mit einem Durchmesser von 2,0 cm auf. Die Hornschilde waren in diesem Bereich leicht angehoben und eindrückbar. Die Nahtstellen zwischen den Schilden waren erweitert und bei Druck floss geringgradig Sekret ab (► Abb. 1).

Die Ursache der Anorexie konnte klinisch nicht sicher geklärt werden. Ein Zusammenhang mit der Umfangsvermehrung des Carapax erschien möglich, doch zeigte das Tier bei der Palpation keine Schmerz- oder Abwehrreaktion. Durch eine parasitologische Kotuntersuchung wurde eine Endoparasitose als Grund der Anorexie ausgeschlossen. Die Haltungsbedingungen des Tieres gaben keinen Hinweis auf eine mögliche Ursache, da sowohl Haltungsmanagement, Temperaturen im Terrarium sowie Beleuchtung (bis auf eine fehlende UV-Quelle) und Futterspektrum des Tieres anamnestisch als gut einzustufen waren.

## Diagnostik

Um die Ausdehnung der Veränderung abzuklären, erfolgten eine konventionelle **radiologische Untersuchung** und anschließend eine **Computertomographie**. Dabei wurde ein Verlust von Knochen substanz mit einem Durchmesser von ca. 3,0 cm festgestellt. In diesem Bereich ließ sich eine rundliche Umfangsvermehrung von ca. 3,5 cm Durchmesser mit einer im Vergleich zum umliegenden Gewebe geringgradig reduzierten Röntgendichte (35 Hounsfield-Einheiten) abgrenzen (► Abb. 2). In den parenchymatösen Organen zeigten sich keine auf eine Generalisierung oder Organbeteiligung hinweisenden Veränderungen.

Die **blutchemische Untersuchung** (Hitachi 912, Roche, Rotkreuz, Schweiz) ergab bis auf einen erniedrigten Kalziumspiegel (1,5 mmol/l) keinen abweichenden Befund (28). Das manuell mittels einer Schätzmethode (4) erstellte Differenzialblutbild wurde anhand der in der Literatur verfügbaren Referenzwerte (19, 28) interpretiert, wobei keine Abweichungen auftraten. Eine pathologische Veränderung der Organparameter (Leber, Nieren) konnte



**Abb. 1** Darstellung der Neoplasie unmittelbar nach Entfernung der Hornplatten

**Fig. 1** Demonstration of the neoplasia after extirpation of the horn plates

weder bei der initialen Untersuchung noch bei den Folgeuntersuchungen festgestellt werden. Hinweise für Organläsionen durch Metastasen lagen zu keinem Zeitpunkt der Untersuchungen vor.

Bei der aeroben **bakteriologischen Kultivierung** des Sekrets bei 26 °C auf Columbia-Agar supplementiert mit defibriertem Schafblut (Oxoid, Wesel, Deutschland) und Brilliant-Grün-Agar (Oxoid, Wesel, Deutschland) waren keine Keime isolierbar.

### Operative Therapie

Aufgrund der klinischen und bildgebenden Befunde sowie des negativen Ergebnisses der bakteriologischen Untersuchung erfolgte eine operative Entfernung der Zubildung. Die differenzialdiagnostischen Verdachtsdiagnosen prae operationem umfassten eine

Neoplasie, eine abszedierende Entzündung, proliferiertes Granulationsgewebe im Rahmen einer chronischen Entzündung und konfluierende granulomatöse Entzündungsherde.

Nach Prämedikation mit Ketamin [50 mg/kg KM i. m.; Ketamin 100®, Pharmanovo GmbH, Hannover) und Diazepam [1,5 mg/kg KM i. m.; Faustan®, Temmler Pharma GmbH & Co. KG, Marburg) wurden unter Isoflurannarkose (Isoflo®, Abbott, Wiesbaden) mittels Intubation die betroffenen Panzerschilde entfernt. Darunter kam eine schwarze Masse mit speckiger Konsistenz zum Vorschein. Diese wuchs infiltrativ und destruktiv in das angrenzende Knochengewebe. Ein Einbruch durch den Knochen in die Zoelomhöhle lag offensichtlich nicht vor. Eine vollständige Entfernung der Masse bis ins unauffällige Gewebe war nicht möglich. Der Wundbereich wurde mit Lotagen® (Veterinaria, Zürich, Schweiz) verödet und mittels eines Verbandes vor Verunreinigungen geschützt.

### Zytologische und histologische Untersuchung von Proben

Von dem gewonnenen Material wurden Abklatschpräparate für die zytologische Untersuchung (Diff Quik®, Dade Behring, Marburg) gewonnen und Gewebestücke in 4,5%igem gepuffertem Formalin fixiert. Zytologisch fanden sich in dem zellreichen Präparat vor einem leicht eosinophilen Hintergrund neben Erythrozyten in hochgradigem Maße freie dunkle Melaningranula und in mittelgradigem Umfang melanozytäre Zellen mit unterschiedlichem Pigmentgehalt. Die epitheloiden bis spindelförmigen Zellen wiesen runde, ovoide oder leicht oval ausgezogene Kerne auf. Es bestand eine mittelgradige Anisozytose und Anisokaryose. Auffällig war, dass die stark pigmentierten Zellen mit runden Kernen in ihrer Morphologie deutlich homogener erschienen als die recht pleomorphen wenig pigmentierten bis amelanotischen Zellen (▶Abb. 3).

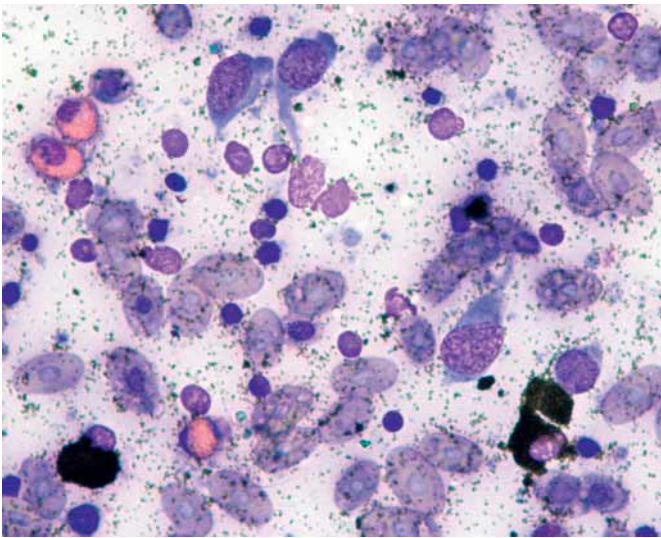
Bei der histopathologischen Untersuchung (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Merck, Darmstadt; Bleichung mit 10%igem Wasserstoffperoxyd [Wasserstoffperoxyd 30%, Appli Chem, Darmstadt,



**Abb. 2** Computertomographische Darstellung der Neoplasie; A) transversaler Schnitt in Höhe der Schwanzwurzel (1 = Panzer, 2 = Schwanzwirbelsäule, 3 = Umfangsvermehrung); B) dreidimensionale Rekonstruktion

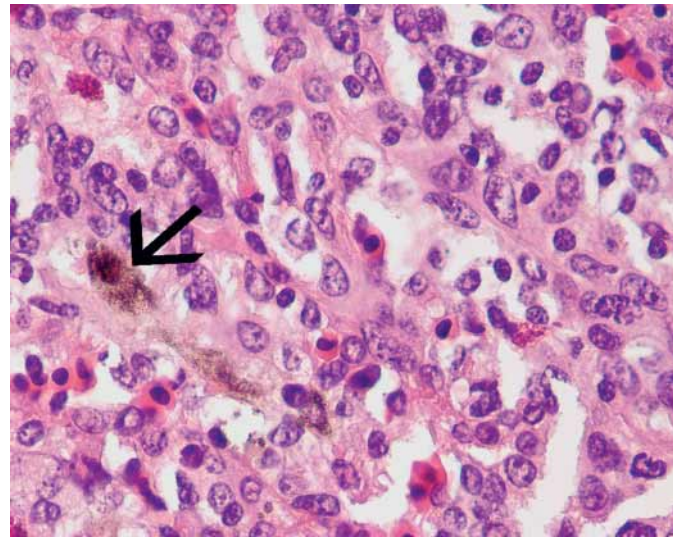


**Fig. 2** Computed tomographic imaging of the neoplasia; A) transverse section in the area of the tail base (1 = carapax, 2 = spinal column, 3 = neoplasia); B) three-dimensional reconstruction.



**Abb. 3** Melanophorom der Panzerläsion. Melanozytäre Zellen mit stark pigmentiertem Zytoplasma und runden Kernen sowie amelanotische Zellen mit großen längsovalen Kernen mit aufgelockertem Kernplasma. Im Hintergrund finden sich hochgradig freie Pigmentgranula (Abklatschpräparat, Diff-Quik® Färbung, 500×).

**Fig. 3** Melanophoroma of the lesion in the carapax. Melanocytic cells with severely pigmented cytoplasm and round-shaped nuclei, and amelanotic cells with spindle shaped nuclei. Numerous extracellular, dark pigment granules can be seen in the background (impression smear, Diff-Quik® staining, 500×)



**Abb. 4** Melanophorom des Panzers. Melanozytäre Zellen (nach der Bleichung) mit großen hyperchromatischen Zellkernen mit deutlichen Nukleolen, hochgradiger Anisozytose und Anisokaryose. Trotz Bleichung ist in wenigen Zellen noch eine geringgradige Pigmentierung zu erkennen (Pfeil). Es liegt eine geringgradige Infiltration mit heterophilen Granulozyten vor. (H&E-Färbung, nach Bleichung, 500×).

**Fig. 4** Melanophoroma of the carapax. Melanocytic tumour cells (after bleaching), having large hyperchromatic nuclei with prominent nucleoli, severe anisocytosis and anisokaryosis. In spite of bleaching a few cells still contain a small amount of melanin (arrow). Some infiltration by heterophilic granulocytes is present. (H&E-staining, after bleaching, 500×).

Germany, A 0626.1000] zur besseren Beurteilbarkeit der Zellen) zeigte sich das betroffene Hautareal ulzeriert und wies hochgradig bandartig angeordnete heterophile Granulozyten und Blutungen auf. In der Dermis fanden sich eine hochgradige Bindegewebsproliferation und Infiltration von melanozytären neoplastischen Zellen mit zahlreichen schwarzen Pigmentgranula im Zytoplasma. Die Zellen waren spindelförmig, wiesen geringe zelluläre Atypien auf und wuchsen in Zügen angeordnet. Ihre Kerne enthielten prominente Nukleoli in unterschiedlicher Anzahl, Form und Größe (►Abb. 4). Mitosen waren nicht nachweisbar. Es konnten jedoch Einbrüche von Tumorzellen in Lymphgefäße und Tumorzellinfiltrate in Blutgefäßwänden gefunden werden.

### Weitere Behandlung und Krankheitsverlauf

Schmerzmittel kamen post operationem nicht zum Einsatz. Zum Schutz vor Wundinfektionen erfolgte eine antibiotische Therapie mit Cephazidim (20 mg/kg KM alle 72 Stunden über 2 Wochen; Fortum®, Glaxo-Smith-Kline, München). Zudem erhielt das Tier eine systemische antimykotische Behandlung (Itraconazol, 0,4 ml/kg KM für 12 Tage, Itrafungol®, Janssen-Cilag, Neuss), unterstützt durch die topische Anwendung von enilkonazolgetränkten Tupfern (Imaverol®, Janssen-Cilag, Neuss). Therapiebegleitend wurden täglich 18 ml eines Gemisches aus Ringer- und Glukoselösung

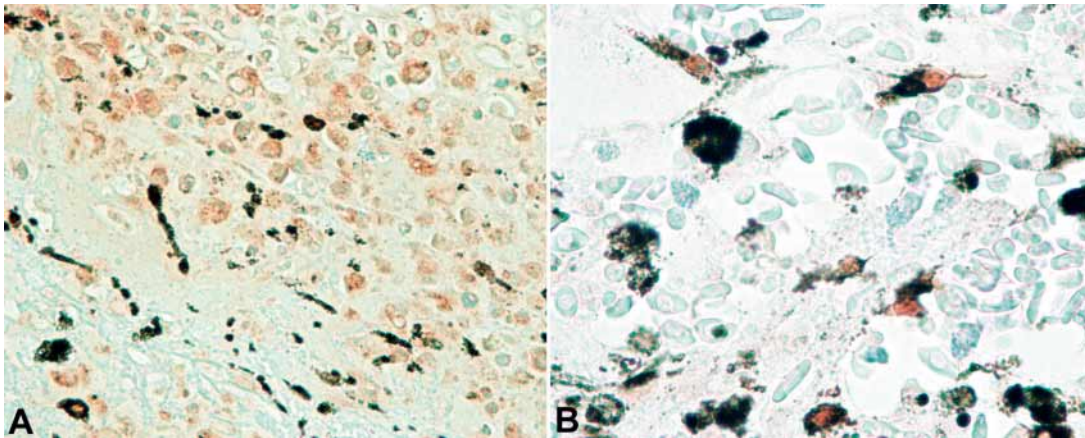
infundiert. Bereits 3 Tage nach dem Eingriff war wieder eine selbstständige Futteraufnahme zu beobachten.

Trotz der Behandlung zeigte sich 5 Tage nach der Operation im Bereich der Operationswunde ein Schimmelpilzrasen. Bei der Kontrolluntersuchung etwa 3 Wochen später konnten *Aspergillus fumigatus* und *Pseudomonas aeruginosa* kulturell isoliert werden. Im Rahmen des täglichen Verbandwechsels wurde nekrotisches Gewebe entfernt und die antimykotische und antibiotische Chemotherapie für weitere 2 Wochen fortgesetzt.

Anfänglich kam es zu einer Abnahme der Körpermasse um 100 g bis auf 806 g. Im weiteren Verlauf steigerte sich das Gewicht kontinuierlich im Verlauf der 6-wöchigen Therapie auf 1033 g.

Aufgrund fehlender Hinweise auf Fernmetastasen in der CT-Untersuchung erfolgte 2 Wochen post operationem eine adjuvante Radiotherapie der ehemaligen Tumorregion sowie des verbliebenen veränderten Gewebes nach folgendem Protokoll: Photonenstehfeldbestrahlung (6 MV), Feldgröße: 5 × 5 cm, Einzeldosis: 9 Gy, Gesamtdosis: 27 Gy, Fraktionierung: einmal pro Woche (Linearbeschleuniger MX-2, Siemens, Concord, Californien, USA). Die Dosis wurde in einem Feld appliziert, wobei zur Gewährleistung des Dosisaufbaus ein 5 mm starker Superflap verwendet wurde. Das Tier erhielt insgesamt drei Bestrahlungen.

Zwei Wochen nach der letzten Bestrahlung verschlechterte sich das Allgemeinbefinden des Patienten erheblich. Es traten umfang-



**Abb. 5** Melan-A-Expression (A) und S-100-Expression (B) der melanozytären Tumorzellen im interstitiellen Gewebe der Panzerläsion (jeweils braun angefärbt) (Immunhistologie Melan-A bzw. Immunhistologie S-100, 500×).

**Fig. 5** The intense orange-brown colour of the cytoplasm of the tumour cells indicated immunoreactivity for Melan A (A) and S-100 (B) in the interstitial tissue of the carapax lesion. (immunohistology Melan-A, immunohistology S-100, 500×).

reiche Ödeme an den Gliedmaßen auf. Die Futtermittelaufnahme sistierte und das Tier verstarb.

### Pathologisch-anatomische und histologische Untersuchung

Leber und Nieren waren gering- bis mittelgradig geschwollen. Die Niere zeigte zudem eine dunkle Schnittfläche. Die übrigen Organe erschienen weitgehend unauffällig. Proben der parenchymatösen Organe, des Magen-Darm-Trakts sowie der endokrinen Organe wurden in 4,5%igem gepufferten Formalin fixiert und nach 24 Stunden für eine histologische Untersuchung aufgearbeitet (Einbettung von Gewebeschnitten in Paraffin, Hämatoxylin-Eosin-Färbung).

Metastasen des Melanoms konnten in Lunge, Leber, Milz, Nieren, Samenleiter, Nebennieren und Schilddrüse gefunden werden). Zusätzliche Befunde waren eine gering- bis mittelgradige diffuse, kleintropfige hepatozelluläre Verfettung und eine geringgradige interstitielle lymphohistiozytäre Thyreoiditis. Zur Absicherung der histologischen Diagnose wurde eine immunhistologische Untersuchung durchgeführt. Diese erfolgte mit dem spezifischen Melanozytenmarker Melan-A (Dako, Glostrup, Denmark) und dem sehr sensitiven Melanozytenmarker S-100 (Dako, Glostrup, Denmark). Mittels beider Marker konnte der Verdacht auf Vorliegen eines metastasierten Melanophoroms bestätigt werden (►Abb. 5).

### Diskussion

Berichte über neoplastische Erkrankungen bei Schildkröten sind vergleichsweise selten. In retrospektiven postmortalen Auswertungen lag die Prävalenz von Neoplasien bei Landschildkröten zwischen 1,2 und 2,2% (8, 20, 24, 25, 27). Damit scheinen die Land-

schildkröten weniger häufig von neoplastischen Erkrankungen betroffen zu sein als Schlangen (Prävalenz von Neoplasien = 15%) und Echsen (Prävalenz von Neoplasien = 8,5%) (8). Melanozytäre Tumore finden sich bei allen Reptilien selten, und die Pathogenese ist noch unklar (11, 14, 15). Bei einer licht- und elektronenmikroskopischen Studie der pigmentbildenden Zellen von Chinesischen Weichschildkröten (*Trionyx sinensis*) konnte gezeigt werden, dass diese drei Typen dieser Zellen besitzen: Melanophoren, die Eumelanin produzieren, Melanosomen und Iridophoren, die reflektierende Partikel bilden, sowie Xanthophoren, die Pterinosomen enthalten. Melanophoren kommen in großer Zahl in der Haut vor und sind weit verbreitet (Haut und innere Organe), während Iridophoren wenig und Xanthophoren kaum vorkommen (9).

Melanozytäre Tumorzellen reagieren beim Säugetier positiv für Vimentin, S-100, neuronspezifische Enolase sowie Melan-A und negativ für Zytokeratin. S-100 ist der sensitivste Marker für melanozytäre Tumore des Menschen. Melan-A weist eine hohe Spezifität, aber eine weniger hohe Sensitivität auf (25). Der Nachweis von S-100-Antigen im Zytoplasma von Melanozyten aus einem Melanom der Haut gelang bei einer australischen Todesotter (*Acantho-phis antarcticus*) jedoch nicht (16).

Bis dato liegen keine Fallberichte über melanozytäre Tumore bei Schildkröten vor, sodass der hier dargestellte Fall eines malignen Melanophoroms bei einer Griechischen Landschildkröte (*Testudo hermanni*) nach Kenntnisstand der Autoren eine Erstbeschreibung für Schildkröten darstellt. Bei Echsen sind einzelne Fälle von melanozytären Tumoren der Haut bzw. des Augenlides beschrieben (11, 13). Hingegen existieren zahlreiche Angaben über Tumore pigmentbildender Zellen in der Haut bei Schlangen (5, 7, 10, 17, 20, 22, 26). Metastasierende pigmentbildende Tumore in Form eines Iridophoroms und eines Melanophoroms wurden bei einer adulten, männlichen Bullennatter (*Pituophis melanoleucus mugitus*) beschrieben (12). Klinisch zeigten sich an den veränderten Schuppen irregulär verdickte weiße und schwarze Anteile. Die

Schlange starb 1,5 Jahre nach der Diagnosestellung. In vielen viszeralen Organen fanden sich Metastasen des Iridophoroms, während keine Metastasen des Melanophoroms nachgewiesen werden konnten. Maligne Melanome der Haut, nach deren Exzision an verschiedenen Körperstellen Metastasen auftraten, wurden bei Schlangen dokumentiert (1, 5).

Kutane Melanome sind in der Regel maligne und haben ein Potenzial zur Metastasierung (7). Die chirurgische Entfernung der melanozytären Neoplasie ist deshalb als Therapie der Wahl anzusehen (18, 26). Eine Strahlentherapie ist neben der intraläsionalen zytostatischen Chemotherapie aufgrund des infiltrativen Wachstums von melanozytären Neoplasien sinnvoll (18). Der Einsatz der Radiotherapie wurde jedoch bisher bei Reptilien nur in Einzelfällen beschrieben (21). Angaben über eine erfolgreiche Behandlung von Melanophoromen finden sich in der Literatur nicht. Therapieversuche erfolgten mittels radioaktivem Goldimplantat bei einer Todesotter (*Acanthophis antarcticus*) und in Form einer Strahlentherapie bei einer Gelbstreifen-Kletternatter (*Coelognathus flavolineatus*) (3, 17). Studien zur Radiotherapie des kaninen malignen Melanoms haben gezeigt, dass diese Tumoren nur auf hypofraktionierte Protokolle ansprechen (2). Im vorliegenden Fall wurde eine adjuvante Radiotherapie des Tumorbetts nach vorhergehender chirurgischer Entfernung der Neoplasie durchgeführt. Hierbei wurde zum ursprünglichen Tumordurchmesser ein Sicherheitsabstand von knapp 2 cm hinzugerechnet, woraus eine Feldgröße von 5 × 5 cm resultierte. Ein Sicherheitsabstand von 2 cm wird bei der primären Radiotherapie des kaninen malignen Melanoms verwendet (6).

Die Chemotherapie sollte Tumoren vorbehalten bleiben, die bei der Vorstellung des Tieres bereits metastasiert haben oder bei denen eine hohe Metastasierungsneigung bekannt ist (18). Nebenwirkungen in Form von opportunistischen Infektionen können durch ihre immunsuppressive und myelosuppressive Wirkung begünstigt werden. Die Nebenwirkungen sind bei Säugetieren sehr gut bekannt, während die Effekte auf heterophile Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten, die Veränderungen der Immunität bei Reptilien hervorrufen, bisher nicht ausreichend untersucht wurden (18).

Die Blutwerte unseres Patienten gaben keinen Hinweis auf ein Organ- oder Multiorganversagen. Die Todesursache scheint multifaktoriell bedingt gewesen zu sein. Zum einen deutet die trotz antimykotischer Therapie schlecht in den Griff zu bekommende Mykose auf eine Immundefizienz hin. Auch die Pilztoxine, wie das Gliotoxin von *Aspergillus fumigatus*, wirken stark immunsuppressiv. Maligne melanozytäre Tumore supprimieren bekanntermaßen bei Mensch und Säugetier das Immunsystem. Des Weiteren besitzt die Strahlentherapie Eigenschaften, die sich negativ auf das Immunsystem auswirken. Vom Menschen ist bekannt, dass immunsuppressive Vorgänge das Tumorwachstum durch eine insuffiziente zelluläre Abwehr beschleunigen können. In der Summe können diese Faktoren zum Tod des Tieres geführt haben. Ein Multiorganversagen war aufgrund der Befunde der regelmäßig durchgeführten Blutuntersuchungen nicht zu erwarten.

### Fazit für die Praxis

Bei einer Griechischen Landschildkröte (*Testudo hermanni*) mit einer Umfangsvermehrung am Rückenpanzer wurde mittels zytologischer und histopathologischer Untersuchung ein malignes Melanophorom festgestellt. Die Tumorzellen reagierten immunhistologisch Melan-A- und S-100-positiv. Radiologisch und computertomographisch konnte eine Umfangsvermehrung mit Verlust von Knochensubstanz dargestellt werden. Der destruktiv in den Knochen wachsende Tumor ließ sich chirurgisch nicht vollständig entfernen. Daher wurde durch adjuvante Radiotherapie mittels Photonenstehfeldbestrahlung, die bei derartigen Tumoren ein probates Verfahren darstellt, versucht, das verbliebene Tumorgewebe zu zerstören. Der Patient verstarb jedoch 2 Wochen nach Ende der Strahlentherapie aufgrund ausgedehnter Metastasierung. Der dargestellte Fall ist nach Kenntnisstand der Autoren eine Erstbeschreibung eines malignen Melanophoroms einer Schildkröte.

### Interessenskonflikt

Die Autoren bestätigen, dass kein Interessenskonflikt besteht.

### Literatur

- Ball HA. Melanosarcoma and rhabdomyoma in two pine snakes (*Pituophis melanoleucus*). *Cancer Res* 1946; 6: 134.
- Bergman PJ. Canine oral melanoma. *Clin Techn Small Anim Pract* 2007; 22: 55–60.
- Bryant BR, Vogelnest L, Hulst F. The Use of Cryosurgery in a Diamond Python, *Morelia spilota spilota*, with Fibrosarcoma and Radiotherapy in a Common Death Adder, *Acanthophis antarcticus*, with Melanoma. *Assoc Reptilian Amphibian Vet* 1997; 7 (3): 9–12.
- Campbell TW. Hematology of birds. In: *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. Thrall MA, ed. Baltimore, Maryland, USA: Lippincott Williams & Wilkins 2004; 225–258.
- Elkan E. Malignant melanoma in a snake. *J Comp Pathol* 1974; 84: 51–57.
- Freeman KP, Hahn KA, Harris FD, King GK. Treatment of dogs with oral melanoma by hypofractionated radiation therapy and platinum-based chemotherapy. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 96–101.
- Frye FL, Carney JD, Harshbarger JC, Zeigel RF. Malignant chromatophoroma in a western terrestrial garter snake. *J Am Vet Med Assoc* 1975; 167: 557–558.
- Garner MM, Hernandez-Divers SM, Raymond JT. Reptile neoplasia: a retrospective study of case submissions to a specialty diagnostic service. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 2004; 7: 653–671.
- Gopalakrishnakone P. The structure of the pigment cells in the turtle *Trionyx sinensis*. *Arch Histol Jpn* 1986; 49: 421–435.
- Gregory CR, Harmon BG, Latimer KS, Hafner S, Campagnoli RP, McManamon RM, Steffens WL. Malignant chromatophoroma in a canebrake rattlesnake (*Crotalus horridus atricaudatus*). *J Zoo Wildl Med* 1997; 28: 198–203.
- Irizarry-Rovira AR, Wolf A, Ramos-Vara JA. Cutaneous melanophoroma in a green iguana (*Iguana iguana*). *Vet Clin Pathol* 2006; 35: 101–105.
- Jacobson ER, Ferris W, Bagnara JT, Iverson WO. Chromatophoromas in a pine snake. *Pigment Cell Res* 1989; 2: 26–33.
- Johnson JD. Laser removal of a palpebral melanoma in a green iguana. *Proceedings of the 10th Annual Meeting of the Association of Reptiles and Amphibians Veterinarians*, Minneapolis, St. Paul, Minnesota 2003; 41–42.
- Korabiowska M, Brinck U, Frye FL, Harshbarger JC, Droese M, Kaiser HE. Expression of growth arrest and DNA damage genes and DNA mismatch repair genes in snake melanomas. *In Vivo* 1998; 12: 539–542.

15. Korabiowska M, Brinck U, Frye FF, Harshbarger JC, Schauer A, Kaiser HE. Immunohistochemical and photometric analysis of snake-melanomas. In Vivo 1997; 11: 415–419.
16. Kusewitt DF, Reece RL, Miska KB. S-100 immunoreactivity in melanomas of two marsupials, a bird, and a reptile. Vet Pathol 1997; 34: 615–618.
17. Leach MW, Nichols DK, Hartsell W, Togerson RW. Radiation therapy of malignant chromatophoroma in a yellow rat snake (*Elaphe obsoleta quadrivittata*). J Zoo Wildl Med 1991; 22: 241–244.
18. Mauldin GN, Done LB. Oncology. In: Reptile Medicine and Surgery. Mader DR, ed. St. Louis, MO: Saunders 2006; 299–322.
19. Neiffer DL, Lydick D, Burks K, Doherty D. Hematologic and plasma biochemical changes associated with fenbendazole administration in Hermann's tortoises (*testudo hermanni*). J Zoo Wildl Med 2005; 36 (4): 661–672.
20. Ramsay EC, Fowler M. Reptile neoplasms at the Sacramento zoo, 1981–1991. Proceedings of Joint Conference of American Association of Zoo Veterinarians and American Association of Wildlife Veterinarians, Oakland, CA 1992, 153–155.
21. Rödiger KS, Münzer B, Popp A, Wiechert JM, Walter D, Schwarz S. Osteosarkom bei einer *Boa constrictor* – Therapie mittels Mandibelresektion und Bestrahlung. Kleintier-Medizin 2002; 5: 196–200.
22. Ryan MJ, Hill DL, Whitney GD. Malignant chromatophoroma in a gopher snake. Vet Pathol 1981; 18: 827–829.
23. Schlumberger HG, Lucke BH. Tumors of fishes, amphibians, and reptiles. Cancer Res 1948; 8: 657–753.
24. Sinn AD. Pathologie bei Reptilien – eine retrospektive Studie. Diss med vet, München 2004.
25. Smith SH, Goldschmidt MH, McManus PM. A comparative review of melanocytic neoplasms. Vet Pathol 2002; 39: 651–678.
26. Suedmeyer WK, Bryan JN, Johnson G, Freeman A. Diagnosis and clinical management of multiple chromatophoromas in an eastern yellowbelly racer (*Coluber constrictor flaviventris*). J Zoo Wildl Med 2007; 38: 127–130.
27. Sykes JM, Trupkiewicz JG. Reptile Neoplasia at the Philadelphia Zoological Garden, 1901–2002. J Zoo Wildl Med 2006; 37: 11–19.
28. Wilkinson R. Clinical Pathology In: Medicine and Surgery of Tortoises and Turtles. McArthur S, Wilkinson R, Meyer J, eds. Oxford, UK: Blackwell 2004; 141–186.