



Figuur 1/Figure 1. Dilataties van het lichaam bij slangen zijn altijd een sterke indicatie voor een onderliggende pathologie. In dit geval ging het om een Californische kettingslang met een dilatatie van het lichaam die veroorzaakt werd door een tumor van de eierstok./Dilatations of the body in snakes are always a strong indication for a underlying pathology. In this case a California kingsnake was presented with a dilatation of the coelomic cavity that eventually proved to be associated with an ovarian tumour.

TUMORALE AANDOENINGEN BIJ SLANGEN

NEOPLASTIC DISORDERS IN SNAKES

Tom Hellebuyck, Dr. med. vet., Dipl ECZM (Herpetology)

Verbonden aan: Afdeling voor Pluimvee, Bijzondere Gezelschapsdieren, Wildlevende Dieren en Proefdieren, Departement Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820, Merelbeke, Belgium.

Introductie

Sinds de start van mijn carrière als dierenarts, gespecialiseerd in herpetologische dierge-neeskunde, hebben gevallen van reptielen met tumorale aandoeningen mij altijd gefascineerd, zowel omwille van de manier waarop deze aandoeningen zich presenteren, als hoe ze gedagnosticeerd kunnen worden. Soms zijn de symptomen van deze aandoeningen zeer opvallend, terwijl het in andere gevallen nodig is te blijven zoeken naar een naald in een hooiberg die uiteindelijk de sleutel in de diagnostische aanpak blijkt te zijn die naar een finale diagnose kan leiden.

Het is uitdagend om goed zicht te krijgen op dié factoren, die een slang of ander reptiel ontvankelijk maken voor de ontwikkeling van een tumorale aandoening. Het denkproces dat hiervoor vereist is, heeft ongetwijfeld mijn capaciteit om deze aandoeningen bij reptielen in een vroeg stadium te vermoeden of herkennen bevorderd. In sommige gevallen kan deze kennis zelfs bijdragen tot het identificeren van factoren die belangrijk kunnen zijn voor de preventie van tumoren bij reptielen. Ik moet toegeven dat de prognose van tumorale aandoeningen bij slangen veelal gereserveerd is (m.a.w. een behandeling is niet steeds mogelijk waardoor enkel nog palliatief kan behandeld worden of euthanasie noodzakelijk is), maar in een

Tom Hellebuyck, Dr. med. vet., Dipl ECZM (Herpetology)

Affiliation: Clinic for Poultry, Exotic Companion Animals, Wildlife and Experimental Animals, Department of Pathology, Bacteriology and Avian Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Salisburylaan 133, B-9820, Merelbeke, Belgium

Introduction

Since the start of my career as an exotic pet veterinarian specialized in herpetological medicine, reptile cases with neoplastic diseases always caught my attention as I was intrigued by the way these disorders present and how they can be diagnosed. Sometimes signs of neoplastic disease are obvious while in other cases it is necessary to keep searching for that needle in the haystack that will eventually direct the diagnostic approach to that last piece of the puzzle.

In addition, unraveling the decisive factors that explain why a tumour develops in a certain snake or other reptile patient is often challenging but the thinking process has undoubtedly improved my ability to recognize early stages of neoplastic diseases in reptiles and in some cases even contributed to identifying measures that could prevent the development of these disorders. I agree that often the prognosis of neoplastic diseases in snakes and other reptiles is guarded (in other words treatment is not always possible, leaving only palliative treatment or euthanasia), but I dare say that in many case the affected patient could be cured and like to take the opportunity to emphasize the importance to seek specialized veterinary care whenever a snake shows signs of clinical disease.

behoorlijk groot aantal gevallen kon de patiënt gered worden. Dit benadrukt het belang van het opzoeken van gespecialiseerd diergeneeskundig advies, zodra een slang ziektesymptomen vertoont.

Het in gevangenschap houden en kweken van slangen heeft een enorme evolutie gekend gedurende de laatste decennia. Hoewel er een aantal negatieve aspecten aan deze evolutie gekoppeld is, zoals de introductie en manifestatie van nieuw opgedoken of heropgedoken infectieuze ziekten, is de succesvolle voortplanting van een groot aantal soorten slangen in gevangenschap een sterke indicatie van een positieve trend wat betreft het voorzien van een gepast management voor de betreffende soorten. Naast de hoge beschikbaarheid van een groot aantal soorten die in gevangenschap gekweekt worden, heeft een toegenomen kennis van de noden van veel slangensoorten ook geleid tot een toename in de gemiddelde levensverwachting.

Hoewel tumorale aandoeningen bij reptielen ooit als erg zeldzaam beschouwd werden, lijkt er een toename in het voorkomen van deze aandoeningen vastgesteld te worden bij in gevangenschap gehouden reptielen.¹⁻⁶ Dit kan ten minste gedeeltelijk toegewezen worden aan het feit dat reptielenhouders sneller diergeneeskundig advies opzoeken, in combinatie met de toegenomen beschikbaarheid en gebruik van diagnostische middelen in de herpetologische diergeneeskunde.^{4,7}

De toegenomen levensverwachting van reptielen en omgevingsfactoren die de ontwikkeling van tumorale aandoeningen kunnen promoten, kunnen anderzijds ook bijdragen tot het schijnbaar toegenomen optreden van deze aandoeningen. Niettemin, kan de diagnose van deze aandoeningen bij slangen makkelijk gemist worden, aangezien de symptomen vaak aspecifiek zijn.^{1,4} Continue inspanningen dienen geleverd te worden om onze kennis over de manier waarop tumorale aandoeningen zich bij slangen en andere reptielen ontwikkelen, te vergroten en het aantal diagnostische

The captive keeping and breeding of snakes and other reptiles has known a major evolution during the past decades. Although some negative aspects have accompanied this evolution, such as the introduction and maintenance of several (re-)emerging infectious diseases, the successful captive reproduction of a wide variety of snake species is a strong indication of a positive trend as far as it comes to providing a sustainable management for those species. In addition to the widespread availability of captive bred snakes, a better understanding of the captive needs of many species has also led to an increased average lifespan of pet snakes. Although it was once thought of as uncommon, an increasing prevalence of neoplasia seems to be noted in captive reptiles.¹⁻⁶ The latter may at least be partly attributed to the fact that reptile pet owners more readily seek veterinary advice as well as the expanding availability and use of appropriate diagnostic tools in the practice of reptile medicine.^{4,7}

The increasing lifespan of reptile pets as well as predisposing environmental factors that may promote the development of neoplastic disorders in a wide variety of reptilian species on the other hand, may also contribute to this increasing prevalence. Nevertheless, the diagnosis of neoplasia in the reptile patient may be easily missed at initial presentation as associated clinical signs are often non-specific.^{1,4}

Continuous efforts should be made to improve our understanding of the pathogenesis of neoplastic disorders in reptiles and to enhance appropriate diagnostic and therapeutic procedures. As in other animals and humans, the prognosis of any neoplastic disease in reptiles mainly depends on an early and correct diagnosis.

Reported prevalence of neoplasia in reptiles based on data of specialist diagnostic services show considerable variation. In general, however, snakes and lizards seem to be more commonly affected than chelonians.^{1,2,4,6,8} Neoplastic disorders seem to be rare in crocodilians.⁵



Figuur 2/Figure 2. Tumor van het tandzakje bij een boa constrictor./Odontogenic fibromyxoma in a boa constrictor.

en therapeutische opties uit te breiden. Zoals bij andere diersoorten en de mens, hangt de prognose van deze aandoeningen ook bij slangen grotendeels af van een vroege en correcte diagnose.

De mate van voorkomen van tumoren bij reptielen op basis van gegevens van gespecialiseerde, diagnostische onderzoekscentra tonen een aanzienlijke variatie aan. In het algemeen lijken deze vaker voor te komen bij slangen en hagedissen dan bij schildpadden.^{1,2,4,6,8} Tumorele aandoeningen lijken zeldzaam bij krokodilachtigen.⁵ Alhoewel er indicaties zijn dat bepaalde soorten gevoeliger zijn om specifieke tumoren te ontwikkelen, dient er in beschouwing genomen te worden dat deze soorten eventueel overgerekend zijn omwille van hun populariteit als huisdier.

In dit overzicht worden oorzaken en de meest voorkomende types tumoren, alsook de diagnose en behandeling van deze aandoeningen besproken.

Although some evidence has been delivered for the predisposition of certain reptile species for the development of specific types of neoplasia, it should be considered that they may be over-represented because of their popularity as pets.

In this overview, known causes of neoplastic disorders and the most commonly encountered neoplasms in snakes as well as their diagnosis and treatment will be discussed.

Primary etiologies and predisposing factors

Although most neoplasias in reptiles seem to develop spontaneously, several viruses have been shown to possess oncogenic potential (the ability to induce the development of a tumour in the infected tissue).¹⁵⁻²¹ Papillomatosis in a carpet python (*Morelia spilota*) has e.g. been associated with presumed papovavirus and herpesviruses have been associated with oropharyngeal tumours (squamous cell carcinomas; SCC) in smooth green snakes (*Ophichthus vernalis*).^{22,23} I was the first to document

Primaire oorzaken en predisponerende factoren

Alhoewel de meeste tumoren bij reptielen zich spontaan lijken te ontwikkelen, werd er onder andere voor verschillende virussen een onco-genen potentieel gesuggereerd.¹⁵⁻²¹ Dit betekent dat infectie met deze virussen als het ware een trigger zou vormen tot de ontwikkeling van tumoren. Papillomatose bij een Tapijtpython (*Morelia spilota*) werd bijvoorbeeld geassocieerd met een vermoedelijk papovavirus en herpesvirussen werden geassocieerd met tumoren in de mondkeelholte (squamous cel carcinoma's; SCC) bij gladde groene slangen (*Opheodrys vernalis*).^{22,23} Ik was de eerste om de typische virale inclusies (inclusiecellen die viraal genetisch materiaal bevatten en aanwezig zijn in cellen) van Inclusion Body Disease (IBD) in tumorale weefsel van een perifeer odontogen fibromyxoma (tumor uitgaande van het tandzakje) bij een *Boa constrictor* aan te tonen (Figuur 1).²⁴ Alhoewel het tumorale weefsel positief testte voor arenavirus, arenavirussen zijn het oorzaakelijk agens van IBD, veronderstelden we dat het virus eerder gebruik maakte van de snel delende tumorale cellen om te vermenigvuldigen en zich doorheen het lichaam te spreiden, eerder dan dat arenavirussen een onco-genen potentieel bezitten.²⁴ Aangezien tumorale aandoeningen frequent gezien worden bij IBD-positieve slangen, wordt er verondersteld dat onderdrukking van de immuniteit kan bijdragen tot de ontwikkeling van tumoren.²⁴⁻²⁷ Recent publiceerde ik een paper dat gebaseerd was op meer dan tien jaar onderzoek dat ik aan onze afdeling uitvoerde. In deze studie werd er aanzienlijk bewijs geleverd voor de hypothese dat IBD-positieve slangen vatbaar zijn voor de ontwikkeling van tumoren.¹⁰² Als het groot aantal IBD-geïnfecteerde slangen in beschouwing genomen wordt, het gaat voornamelijk om boa constrictors, dient de associatie tussen tumoren en IBD echter wel voorzichtig geïnterpreteerd te worden.^{24,102} In dezelfde publicatie toonden we een prevalentie (de prevalentie van een ziekteverschijnsel of aandoening in een bepaalde populatie is het voorkomen op een bepaald moment uitgedrukt als proportie van

intracytoplasmic eosinophilic inclusions characteristic for Inclusion Body Disease (IBD) in a peripheral odontogenic fibromyxoma in a *Boa constrictor* (Figure 1).²⁴ Although the tumoural tissue tested positive for arenavirus, the causative agent of IBD, the virus was considered to take advantage of the rapidly dividing neoplastic cells to replicate and disseminate rather than possessing oncogenic properties.²⁴ As neoplastic disorders are frequently seen in IBD positive snakes, immunosuppression due to arenavirus infection may predispose to the development of neoplastic disease.²⁴⁻²⁷ Recently I published a paper based on more than 10 years of clinical research that I performed at our division in which strong proof was delivered for the hypothesis that IBD positive snakes are presumably predisposed to the development of tumours.¹⁰² Taking into account the large number of asymptotically IBD positive/arenavirus infected snakes, especially boa constrictors (in that same study we found a prevalence, the occurrence of a disease in a part of a population at a certain period in time, of over 30% in a couple of hundred of snakes that we tested), the association of neoplasms and other diseases should still be made cautiously.^{24,102}

Although age, trauma, scar tissue and immunosuppression are recognized as important factors that promote the development of skin tumours such as cutaneous basal cell carcinoma (BCC) and SCC in humans, exposure to ultraviolet (UV) radiation is known to be the major cause of these neoplasms.²⁸⁻³⁰ In contrast to cutaneous SCC, however, BCC seems to be associated with intermittent rather than continuous exposure to UV radiation during childhood and adolescence.^{28,31} In addition to SCC and BCC, chromatophoromas and hemangiomas are also considered to be potentially associated with exposure to UV light irradiation in captive reptiles. Although providing adequate sources of UV radiation is considered an essential part of the appropriate captive care of many snake species, the role of artificial UV radiation as an etiologic factor in the develop-

de populatie) van meer dan 30% aan in een paar honderd slangen die getest werden.

Alhoewel leeftijd, trauma, littekenweefsel en onderdrukking van de immuniteit als belangrijke factoren beschouwd worden die het ontstaan van huidtumoren kunnen bevorderen, zoals cutaan basaal cel carcinoma (BCC) en SCC bij mensen, is vooral ultraviolet (UV) licht gekend als een belangrijke risicofactor bij de mens.²⁸⁻³⁰ In tegenstelling tot SCC, lijkt BCC eerder geassocieerd te zijn met afwisselende dan met continue blootstelling aan UV-licht.²⁸⁻³¹ Chromatophoroma's (tumoren van de pigmentvormende cellen) en hemangioma's (tumoren van bloedvaten) lijken eveneens geassocieerd te zijn met UV-licht bij reptielen in gevangenschap. Alhoewel het voorzien van artificieel UV-licht bij veel reptielen in gevangenschap een essentieel onderdeel vormt van een goed management, dient de rol ervan in het ontstaan van tumoren verder onderzocht te worden.^{32,33} Bijkomend dient ook genetische aanleg en het belang van hormonale invloeden naar het ontstaan van tumoren bij reptielen verder opgehelderd te worden.³⁴⁻³⁶

Tumoren per orgaansysteem

Tumoren van de huid

Waarschijnlijk vormen huidtumoren de meest gediagnosticeerde tumoren bij reptielen. Dit kan evenwel gedeeltelijk te wijten zijn aan het gemak waarmee deze tumoren opgemerkt worden door de eigenaar en de dierenarts.^{7,10,31} Cutaan SCC wordt vaak gezien bij schildpadden, slangen en hagedissen^{1,2,4-6,32,37,38} en ze lijken vooral voor te komen op de overgang van slijmvliezen naar de huid toe.^{1,32} Bij slangen komen ze het vaakst voor ter hoogte van de cloacale regio en SCC's komen voor ter hoogte van de huid rond de cloaca, geurklieren of de hemipenes.^{1,4} SCC's groeien lokaal erg invasief, maar invaderen niet snel bloedvaten en zaaien niet snel uit.⁷

Chromatophoroma's, tumoren die ontstaan uit de pigmentvormende cellen, worden het vaakst gezien bij slangen en hagedissen.^{5,8,9,41-46} Deze

ment of neoplasms in captive reptiles, however, remains to be further investigated.^{32,33} Furthermore, the role of genetic predisposition and hormone profile alterations towards the development of neoplasias in reptiles need to be further elucidated.³⁴⁻³⁶

Tumour types per organ system

Cutaneous neoplasia

Skin neoplasms are presumably one of the most commonly diagnosed neoplastic disorders in the practice of reptile medicine. Nevertheless, this may be partly attributed to the ease of visual inspection of the skin and adnexa of the integument by the owner as well as the clinical practitioner.^{7,10,31} Cutaneous SCC is frequently seen in lizards, snakes and chelonians^{1,2,4-6,32,37,40} and mucocutaneous junctions seem to be the most important predilection sites.^{1,32} In snakes the cloacal region seems to be the most frequently affected and SCCs may originate from the pericloacal skin, scent glands or hemipene.^{1,4} Typically, SCCs are locally invasive, but vascular invasion is rare as well as metastasis.⁷

Chromatophoromas, tumours arising from pigment forming cells, are most commonly seen in snakes and lizards.^{5,8,9,41-46} These tumours are further classified based on type of pigment production in melanophoromas, iridophoromas and xanthophoromas and differentiation relies on immunohistochemical staining^{41,45,47} and are typically seen on the trunk. In most cases chromatophoromas are highly invasive, difficult to excise in toto and show a relatively high tendency to metastasize.^{4,2,6,41,42} Melanophoromas often present as single, white cutaneous masses in snakes. Based on a retrospective study, malignancy seemed higher for melanophoromas than for iridophoromas in snakes. The poor prognosis of mucinous melanophroma is mainly attributed to the highly invasive nature in the surrounding tissues rather than the occurrence of metastasis.^{41,48-49}

Cutaneous fibrosarcomas have been described in snakes. These tumours may also



Figuur 3/Figure 3. Tumor van de dikke darm bij een Mexicaanse mocassinslang (*Agkistrodon bilineatus*) tijdens chirurgische exploratie./Neoplasia of the colon in a Cantil (*Agkistrodon bilineatus*).

tumoren worden ingedeeld op basis van het pigmenttype in melanophoroma's, iridophoroma's en xanthophoroma's^{41,45,47} en worden meest typisch aangetroffen op het lichaam. In de meeste gevallen zijn chromatophoroma's hoogst invasief, moeilijk om compleet chirurgisch te verwijderen en vertonen een aanzienlijke neiging om uit te zaaien.^{4,2,6,41,42} Melanophoroma's presenteren zich veelal als witte, enkelvoudige huidmassa's bij slangen. Op basis van een retrospectieve studie, leek de kwaadaardigheid van deze tumoren groter dan degene die vastgesteld worden bij iridophoroma's. De slechte prognose van mucineus melanophoroma wordt voornamelijk geweten aan de invasieve groei in de omliggende weefsels, eerder dan aan capaciteit tot uitzaaien.^{41,48-49}

Cutane fibrosarcoma's (huidtumoren van bindweefselcellen) worden beschreven bij slangen. Ze kunnen ook voorkomen in spierweefsel, of in de lichaamsholte, waarbij de oorsprong van de tumor zelden kan bepaald worden.^{5,6,8,11-13,50-53}

occur in the muscles, mainly epaxial muscles of the back, or as intracoelomic masses for which the primary tumour site cannot always be determined.^{5,6,8,11,12,13,50-53} Although, fibrosarcomas are highly infiltrative and readily reoccur following resection, metastasis seems to be uncommon.⁵¹

Dermal lipomas (tumors of the fat tissue) are relatively uncommon in reptiles and mostly show a subcutaneous localization.⁴ Corn snakes seem to be predisposed to the development of subcutaneous lipomas and these are predominantly located at the lateral area of the base of the tail.^{4,50,54} In most cases lipomas remain restricted to the subcutis and do not necessarily require surgical intervention, although infiltration in adjacent muscle tissue may be observed. Hemangiomas have been observed in the skin of snakes.⁵⁵ These benign tumours originating from the vascular endothelium may be associated with exposure to UV radiation, as previously documented in dogs.⁵⁶

Alhoewel fibrosarcoma's sterk infiltreren en vaak recidiveren na wegname, zijn metastasen (uitzaaiingen) zeldzaam.⁵¹

Dermale lipoma's (vettumoren ter hoogte van de huid) zijn vrij zeldzaam bij slangen en bevinden zich meestal ter hoogte van de onderhuid.⁴ Ze worden het vaakst gezien bij korenslangen; daarbij worden ze voornamelijk ter hoogte van de zijkant van de staart gezien.^{4,50,54} In de meeste gevallen blijven deze lipoma's beperkt tot de onderhuid en vergen meestal geen behandeling, alhoewel infiltratie in omliggend spierweefsel wel al beschreven werd. Heman-gioma's werden reeds vastgesteld ter hoogte van de huid bij slangen.⁵⁵ Deze eerder goed-aardige tumoren, die uitgaan van de binnenste cellaag van bloedvaten (endotheel), zijn in hun ontstaan eventueel geassocieerd met UV-licht, zoals dit ook voor honden werd aangetoond.⁵⁶

Tumoren van het spijsverteringsstelsel

Verschillende tumoren uitgaande van de mondholte en slokdarm werden reeds beschreven bij reptielen, o.a. SCC, BCC, fibromyxoma, fibrosarcoma, melanoma en epulis.^{1,4,24,40} Ten gevolge van hun lokalisatie, worden ze meestal vrij snel opgemerkt, en vooral in de vroege stadia kan volledige chirurgische excisie (wegname) mogelijk zijn. Voor die gevallen waar er erg infiltratieve groei in de omliggende weefsels is opgetreden, of er bot betrokken is in het tumoraal proces, is dit meestal niet mogelijk. Adenocarcinoma's van de maag, dunne darm, dikke darm (Figuur 3) of cloaca zijn voornamelijk bij slangen beschreven.⁴ Meestal zijn deze tumoren erg invasief en wordt hun aanwezigheid en de eruit volgende symptomen pas in een eindstadium opgemerkt.⁵⁷⁻⁵⁹ Deze symptomen bestaan meestal uit regurgitatie, braken, persen, of verlies van maagdarmmotiliteit en zijn dikwijls het gevolg van gedeeltelijke of complete obstructie van de maag of darmen.^{4,5}

Darmtumoren van onbekende oorsprong en poliepen worden sporadisch gezien en vertonen dikwijls ontsteking en zijn veelal bacterieel geïnfecteerd. Alhoewel deze processen tumo-

Alimentary tract tumours

Various neoplastic processes arising from the oral cavity or esophagus have been described in reptiles, including SCC, BCC, fibromyxoma, fibrosarcoma, melanoma and epulis.^{1,4,24,40} Due to the anatomical localization, these oral neoplasms are readily detected and especially in early stages in toto excision may be possible. For those cases that show infiltration of neoplastic cells within surrounding soft tissue or when bony involvement is present, surgical treatment options may be limited. Adenocarcinomas of the stomach, small intestines, colon (Figure 3) or cloaca have also been reported predominately in snakes.⁴ Often adenocarcinomas are highly invasive and their presence and related clinical signs are often left unrevealed until end stage disease occurs.⁵⁷⁻⁵⁹ The latter clinical signs, such as regurgitation, vomiting, tenesmus, or ileus often result from the partial or total occlusion of the gastric or intestinal lumen caused by the intramural/intraluminal growth of the neoplastic mass. Similar clinical signs are seen in e.g. intramural colonic lymphomas.^{4,5}

Miscellaneous enteric tumours and polyps are occasionally seen and often show ulceration and secondary bacterial infection. Although these processes grossly mimic neoplasms, they are histologically benign and complete excision is generally curative.⁴

Hepatic tumours

Biliary adenocarcinomas (cholangiocarcinoma, bile duct carcinoma) and adenomas (biliary cystadenoma, cholangioma) have been mainly documented in squamates.^{2,5,8,17,60,62} Although often multicentric within the liver, metastasis of adenocarcinomas is uncommon and clinical signs are often not observed until the neoplasia has achieved a considerable size.⁶¹ Biliary cystadenoma shows secretory activity resulting in the development of cysts with considerable size.⁶¹ Hepatocellular carcinomas are most commonly observed in snakes.^{2,4,5,8} An interesting anecdote comprises two cases of this type of neoplasia that I diagnosed in

ren nabootsen, zijn ze goedaardig en is volledige chirurgische wegname meestal curatief.⁴

Levertumoren

Biliaire adenocarcinoma's (cholangiocarcinoma, galkanaalcarcinoma) en adenoma's (biliaire cystadenoma, cholangioma) zijn tumoren van de galgangen en worden vooral bij squamata aange troffen.^{2,5,8,17,60,62} Alhoewel ze dikwijls verspreid in de lever voorkomen, is metastase ongewoon en ziektesymptomen worden meestal pas opgemerkt als de tumor een aanzienlijke afmeting bereikt heeft.⁶¹ Biliair cystadenoma is secreto risch en resulteert dikwijls in de ontwikkeling van vrij grote cysten.⁶¹ Hepatocellulaire carcinoma's (tumoren uitgaande van de levercellen zelf) worden het vaakst gezien bij slangen.^{2,4,5,8} Een interessante anekdote betreft twee gevallen van dit type tumor die ik zag bij Taiwanese rattenslangen (*Elaphe taeniura*) met ongeveer dezelfde leeftijd van ongeveer 18 jaar (Figuur 4). De twee slangen waren niet verwant en zag ik met enkele jaren tussen tijd. Ze werden beide aangeboden met opvallende dilatatie van het lichaam, die gelokaliseerd waren ter hoogte van de craniale pool van de lever. Deze processen blokkeerden de doorgankelijkheid van de slokdarm en daardoor werd bij beide slangen regurgitatie (uitbraken kort na het opeten) van prooien vastgesteld als belangrijk klinisch symptoom. Twee gevallen is niet noodzakelijker voldoende om te concluderen dat een bepaalde soort specifiek gevoelig is voor een bepaalde aandoening, maar het blijft niettemin iets om in gedachten te houden. Alhoewel ze niet snel uitzaaien, is het chirurgisch wegnemen onmogelijk door de typische vorm van een slangenlever en de grote lichaamsbloedvaten die daardoor zouden verwijderd worden. Helaas betekent dit dus dat ik de twee rattenslangen niet kon redden. Hepatoma's worden ook vaak gezien bij slangen en bereiken ook dikwijls een aanzienlijke afmeting. Ze kunnen in enkelvoud of verspreid doorheen verschillende organen voorkomen.⁴

Niertumoren

Adenocarcinoma van de nier is een vaak voorkomende tumor bij slangen. In de meeste gevallen zijn deze tumoren solitair, groot en komen ze

two unrelated Taiwan stripe-tailed rat snakes (*Elaphe taeniura*) with approximately the same age of about 18 years (Figure 4). They both presented with massive distentions of the body that were localized at the region of the cranial pole of the liver. The masses blocked the passage of food through the esophagus and inevitably made the affected snakes regurgitate their preys quickly after swallowing them. Two cases is certainly not enough to consider a species as predisposed to the development of a specific disease, but nonetheless it remains something to keep in mind. Although metastasis is uncommon, surgical removal is often impossible due to tumour dimensions combined with the typically elongated aspect of the liver in snakes and the involvement of the vena cava as I regrettably also experienced in the two rat snakes. Hepatomas are frequently seen in snakes and similar to hepatocellular carcinomas they also achieve a large size, and may be solitary or multicentric.⁴ Well-differentiated hepatomas are often difficult to differentiate from normal hepatocytes or nodular hyperplasia in cirrhotic livers.

Renal tumours

Renal adenocarcinoma is frequently seen in snakes. In most cases these tumours present as large, solitary and unilateral tumours that may eventually replace a large part of the healthy renal parenchyma.⁴ Because of their predominant unilateral occurrence, low mitotic index (this index gives an indication of the rate at which the neoplastic cells replicate, the growth rate of the neoplasia) and locally not particularly invasive nature, nephrectomy (surgical removal of a kidney) may be a useful therapeutic option for some cases.⁶³ Most cases of renal neoplasias I witnessed in snakes occurred in rattlesnakes (*Crotalus* spp.).

Reproductive tract tumours

Various neoplastic disorders of the reproductive tract have been reported in reptiles.^{4,64} Ovarian neoplasms reported include hemangioma, fibroma, carcinoma, sarcoma and granulosa cell tumour (GCT).^{4,6,65-67} In general,

in één van de twee nieren voor. Ze vervangen uiteindelijk een groot deel van het nierweefsel.⁴ Doordat ze meestal maar één van beide nieren aantasten en weinig invasief zijn, kan het chirurgisch wegnemen van de betrokken nier levensreddend zijn in sommige gevallen.⁶³ De meeste gevallen van dit type tumor die ik zag, kwamen voor bij ratelslangen (*Crotalus* spp.).

Tumoren van het voortplantingsstelsel

Een variëteit aan tumoren van het voortplantingsstelsel zijn bij reptielen beschreven.^{4,64} Algemeen komen ze meer voor bij hagedissen dan bij slangen, behalve granulosa celstumoren (GCT; specifieke tumoren van de eierstok) (Figuur 5).^{1,4,5} Andere tumoren van de eierstokken omvatten hemangioma, fibroma, carcinoma, sarcoma.^{4,6,65-67} GCT's bij slangen vertonen een overwegend trage groei en relatief goedaardig gedrag,^{4,66} maar uitzaaïingen werden wel bij meerdere gevallen vastgesteld.⁶⁴

Een aantal jaar geleden beschreef ik een geval van GCT bij een Mangrovennachtboomslang (*Boiga dendrophila melanota*).⁶⁴ Alhoewel ik erin slaagde de tumor succesvol te verwijderen, bleek de slang achteraf uitzaaïingen te hebben in verschillende organen (inclusief de long en lever) en bezweek enkele maanden na de operatie aan hartfalen. GCT lijkt vooral bij kousenbandslangen (*Thamnophis* spp.) vaak voor te komen.^{2,66}

Adenocarcinoma van de eierstok vertoont niet snel metastasen en wordt regelmatig gezien bij slangen.⁶⁸⁻⁷² Zoals voor andere tumoren van de eierstok, hangt de diagnose vaak af van beeldvorming (voornamelijk echografie) om de oorzaak van de dilatatie (een uitzetting) van het lichaam als gevolg van een eierstuktumor aan te tonen.

Tumoren van het mannelijke geslachtsstelsel zijn relatief zeldzaam bij reptielen, maar een seminoma (een tumor van het kiemweefsel van de testikel) van de testikel werd al aangetoond bij slangen.^{1,4} Alhoewel mitose-index (index die snelheid van de deling van de tumorale cellen aan geeft) vaak hoog is, zijn deze tumoren vaak

neoplasms of the reproductive tract are more common in lizards than in snakes, except for GCTs (Figuur 5).^{1,4,5} GCTs in snakes show a predominant slow growth and overall benign behaviour,^{4,66} but metastatic disease of GCTs have been documented in several cases.⁶⁴

A couple of years ago, I diagnosed a GCT in the ovary of a Mangrove snake (*Boiga dendrophila melanota*).⁶⁴ Although I successfully accomplished to surgically remove the tumour the snake eventually proved to have metastatic implants of the tumour in several organs (including the lungs and the liver) and succumbed to the disease several months postoperative because of cardiac failure. Garter snakes (*Thamnophis* spp.) seem to be predisposed to the development of GCT.^{2,66}

Ovarian adenocarcinoma seems to show a low metastatic behaviour and is frequently seen in snakes.⁶⁸⁻⁷² As for other ovarian tumours, detection often relies on diagnosis through imaging to reveal the cause of localized or generalized coelomic distention or the presence of a demarcated mass during coelomic palpation.

Tumours of the male reproductive tract are relatively rare in reptile species but a seminoma (type of tumor arising from the germ cells of the testicle) has been reported in snakes.^{1,4} Although the mitosis index is often high, seminomas tend to be well encapsulated and show low tendency to be locally invasive or metastasize. Benign Leydig cell (interstitial cell) tumours and luteoma have been reported in various reptile species but seem to be rather incidental findings.^{1,4,5} Teratomas (mixed tissue neoplasia) have been described and may consist of tissues arising from ecto-, meso- and endoderm.^{73,74}

Musculoskeletal tumours

Rhabdomyosarcoma, a type of tumour of the muscle tissue, is rare but has been diagnosed in snakes to originate from the body wall, myocardium and the oral cavity.^{8,50,75-79}

Bone and cartilage tumours, such as ossifying

goed omkapseld en vertonen daardoor weinig neiging om te infiltreren op lokaal niveau of zich uit te zaaien. Goedaardige Leydig-celtumoren (interstitieel cell) en luteoma's van de testikels werden bij verschillende reptielen eerder als een incidentele vaststelling gezien.^{1,4,5} Tertoma's (tumoren die bestaan uit verschillende types weefsel) werden beschreven en ontstaan uit ecto-, meso- en endoderm.^{73,74}

Tumoren van het spier- en skeletweefsel

Rhabdomyosarcoma, een tumor van spiercellen, is zeldzaam maar komt voor bij slangen en vormt zich meestal ter hoogte van de lichaamswand, de hartspier of de mondholte.^{8,50,75-79}

Bot en kraakbeentumoren, zoals beenderige fibroma's, chondrosarcoma's en osteosarcoma's zijn relatief zeldzaam bij reptielen.^{9,35,80-82} Osteosarcoma's worden het vaakst gezien bij slangen en ontstaan uit het bot van de ribben en wervels.^{4,5,9} Alhoewel metastasen niet vaak gezien worden zijn ze lokaal invasief en destructief met destructie van botweefsel tot gevolg en nieuwbeenvorming.⁹ Aangetaste slangen worden vaak aangeboden in een stadium waarbij de tumor in spieren doorgegroeid is en soms doorheen de huid breekt. Chondrosarcoma's (uitgaande van kraakbeen) zijn vrij zeldzaam maar worden het vaakst gezien bij colubriden en ratelslangen en zaaien vaak uit.^{4,9,82} Fracturen door botverzwakking worden regelmatig gezien bij slangen met chondrosarcoma's van de wervelgewrichten.⁴

Tumoren van de bloedvormende en lymfoïde weefsels

Lymfoïde tumoren met of zonder het ontstaan van leukemie zijn waarschijnlijk de vaakst optredende maligne tumoren bij reptielen en worden vooral bij slangen en hagedissen vastgesteld.^{1,3,4,5,8,25,83-85,87-88} Meestal komen ze op meerdere locaties doorheen het lichaam voor en vertonen in hoofdzaak blastmorphologie (stemmen overeen met het uitzicht van immature afweercellen).⁸⁸ Leukemie ten gevolge van beenmergtumoren is beschreven bij slangen.^{3,25}

Diagnostische benadering

Zoals dit ook voor andere diersoorten het ge-

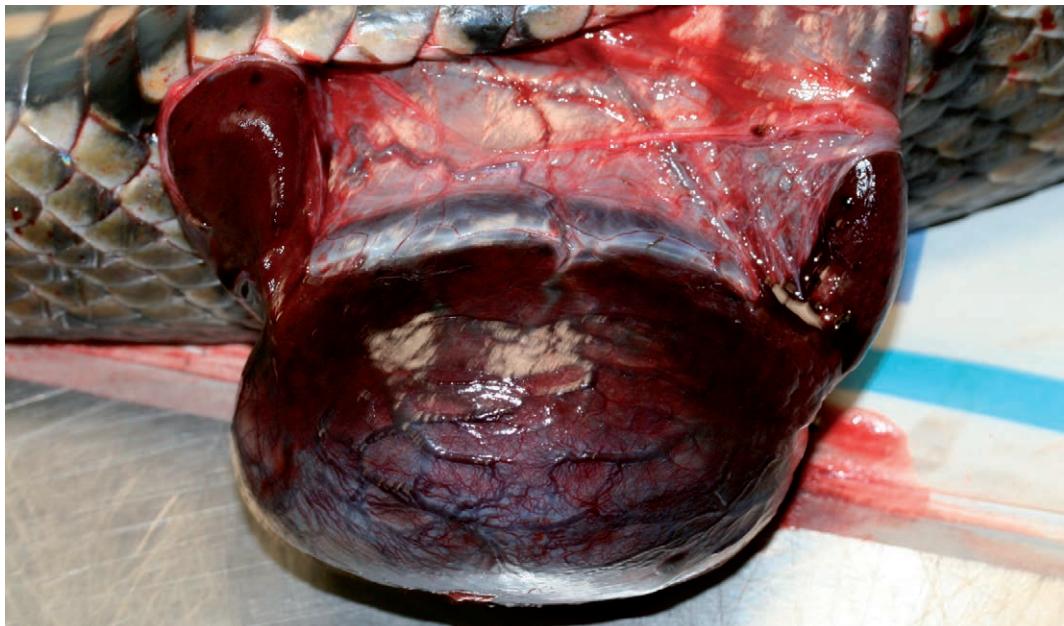
fibromas, chondrosarcomas and osteosarcomas are relatively rare in reptiles.^{9,35,80-82} Osteosarcomas are most often observed in snakes and often arise from the vertebrae and ribs.^{4,5,9} Although metastases are not often seen, osteosarcomas tend to be locally invasive and destructive with osteolysis and new bone formation.⁹ Affected individuals often present in the stage where the tumour has invaded the muscles or subcutis and sometimes breaches trough to overlying epidermis. Chondrosarcomas are relatively rare, but most frequently occur in colubrids and rattlesnakes and quite often metastasize.^{4,9,82} Pathological vertebral fractures are seen quite often in snake with chondrosarcomas of the vertebral articulations.⁴

Hematopoietic and lymphoid tumours

Lymphoid tumours with or without leukemia are presumably the most frequently occurring malignancies in reptiles and are mainly diagnosed in snakes and lizards.^{1,3,4,5,8,25,83-85,87-88} Typically they show a multicentric appearance and a predominant blast morphology. A staging system has not yet been developed for reptiles.⁸⁶ Myeloid leukemia has been diagnosed in snakes.^{3,25}

Diagnostic approach

As generally accepted in other animal species, an early and correct diagnosis of neoplastic disorders in reptiles results in the most favorable prognosis. Tumour type, location and size are the main factors that determine clinical signs at initial presentation.¹⁴ Initial signs of many types of neoplasia in reptiles, however, are often vague. Even as disease progresses, the associated clinical signs may remain non-specific, such as anorexia, lethargy, dyspnea, coelomic distention, constipation and/or paresis or paralysis.^{4,5,14} In most cases, neoplastic disease will be diagnosed based on the presence of visible or palpable masses or indicative findings obtained from a multidirectional diagnostic approach that is applied because of the presence of generalized signs of disease. The latter often results from systemic effects

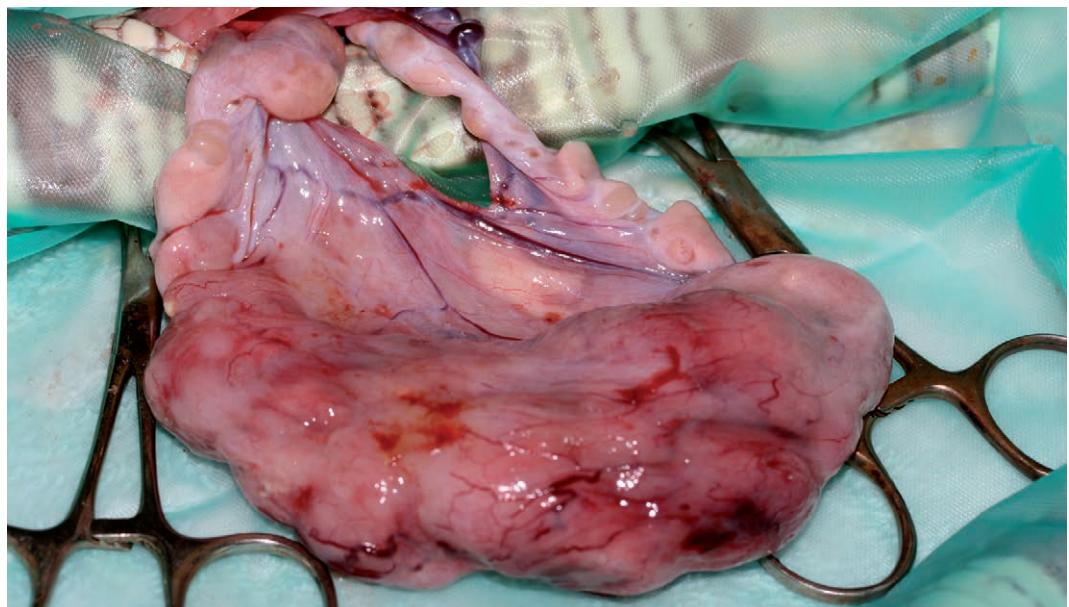


Figuur 4/Figure 4. Levertumor bij een *Elaphe taeniura*.//Liver neoplasie in a *Elaphe taeniura*.

val is, vormt een vroege en correcte diagnose de basis van een goede prognose. Tumortype, locatie en afmeting zijn doorslaggevend naar de symptomen toe die gezien worden tijdens de initiële presentatie.¹⁴ Toch zijn deze symptomen dikwijls vaag. Zelfs in een gevorderd ziektestadium blijven de symptomen veelal aspecifiek en kunnen bestaan uit afwezige eetlust, zwakte, ademhalingsproblemen, opzetting van een deel of de volledige lichaamsholte, constipatie en/of verlammingen.^{4,5,14} In de meeste gevallen wordt de diagnose gesteld op basis van de aanwezigheid van voelbare of zichtbare massa's of de bevindingen van een allesomvattende benadering. Veel tumorale aandoeningen kunnen andere ziekten nabootsen die eveneens gepaard gaan met massa's of verstoring en/of destructie van de normale weefselarchitectuur.⁵ Zo kunnen huidtumoren verward worden met abscessen, granulomen, degenerative huidaandoeningen, vooral wanneer er cellen van de huid afsterven (necrose; celdood van de huidcellen), of er secundaire infectie optreedt van de aangetaste weefsels.

caused by a primary neoplastic process or metastatic disease. In addition, several neoplastic disorders may resemble other disease processes that are accompanied by growths and swellings with secondary deformation and tissue destruction.⁵ Cutaneous neoplasms for example may be confused with abscesses, chronic granulomas or degenerative skin disorders, especially when necrosis and/or secondary infection of the affected tissue is present. The importance of coelomic palpation as a part of the clinical exam in any reptile patient cannot be overly emphasized in order to reveal abnormal shape, size or consistency of internal organs, the presence of asymmetrical processes or masses for which the origin cannot be determined.

Signalment, history, husbandry, and physical examination combined with known predispositions related to e.g. age, gender, management issues, species or concurrent disease can lead to a presumptive diagnosis of neoplastic disease.⁴ Although many neoplastic disorders



Figuur 5/Figure 5. Een tumor van de eierstok bij een kettingslang die succesvol verwijderd werd door middel van een chirurgische ingreep./Ovarian neoplasia in a kingsnake that is successfully surgically removed.

Het belang van een grondige palpatie van het lichaam kan niet genoeg benadrukt worden bij reptielen. Dit wordt vaak vergeten, maar kan wel informatie opleveren over de grootte, consistente van interne organen, de aanwezigheid van asymmetrische processen, of massa's waarvan de oorsprong niet kan aangeduid worden.

De leeftijd en het geslacht, de betrokken soort, voorgeschiedenis, het toegepaste management en de resultaten van een onderzoek, in combinatie met gekende aanleg van een bepaalde soort of omgeingsfactoren die het ontwikkelen van bepaalde tumoren bevorderen, kunnen het stellen van een vermoedelijke diagnose toelaten.⁴ Alhoewel veel tumorale aandoeningen bij slangen bij oudere, of zelfs geriatrische slangen optreden, worden andere tumoren typisch bij jonge dieren.^{1,4,59}

Een volledig bloedonderzoek kan systemische effecten van het proces aantonen. Beeldvormingstechnieken (echografie, radiografie, CT-en MRI-scan) kunnen veel info verschaffen over

more readily occur in aged or even geriatric reptile patients, several neoplasms are typically seen in relatively young animals.^{1,4,59}

A complete blood count and plasma biochemistry can aid in revealing systemic manifestations of the disease. Imaging techniques may offer valuable information about tumour type and prognosis based on tumour size and the presence or absence of detectable metastasis. Especially for those types of neoplasia that present as large intracoelomic masses or that show progressive invasion and destruction of surrounding tissues, medical imaging techniques are mandatory to assess tumour dimensions and borders.⁹⁰⁻⁹³ Conventional as well as advanced imaging techniques can largely contribute to facilitate early detection of tumours as well as staging.^{14,89,92} Endoscopy allows to directly visualize internal masses or lesions that were identified using other imaging techniques and allows the collection of tissue biopsies.¹⁴ A definitive antemortem diagnosis of neoplastic diseases in reptiles often requires microscopic

de lokalisatie en afmeting van de tumor en zelfs de eventuele aanwezigheid van uitzaaiingen. Vooral bij tumoren die zich voordoen als grote massa's in de lichaamsholte, of die erge weefseldestructie veroorzaken, is beeldvorming essentieel om het tumoraal proces te proberen aflijnen en het stadium van het tumoraal proces te bepalen.^{14,89,90-93} Endoscopie laat rechtstreekse visualisatie van massa's of orgaanafwijkingen toe en zelfs het gericht nemen van biopten.¹⁴ Een definitieve diagnose van een tumoraal proces vereist ook bij slangen het verzamelen en onderzoeken van aspiraten, afdrukjes van weefsels of weefselonderzoek (histologie) van chirurgisch verwijderde weefsels of biopten.⁹⁴

Therapeutische benadering

Behandelingsopties voor tumorale aandoeningen bij reptielen stemmen grotendeels overeen met degene die bij andere diersoorten gebruikt worden. In het algemeen vereisen lokale tumoren lokale therapie en veralgemeende tumoren systemische therapie.⁵ Behandelingsstrategieën moeten op de individuele patiënt afgestemd worden en rekening houden met leeftijd, geslacht en soort, maar ook stagering en gradering van het tumoraal proces. Als er een definitieve diagnose gesteld wordt, dient er een maximale respons van de behandeling nastreefd te worden en dienen complicaties ten gevolge van de behandeling geminimaliseerd te worden.^{5,14} Het proces van stageren refereert aan de beoordeling van de impact van de tumor bij de kankerpatiënt en omvat routine beeldvorming, evaluatie van het beenmerg en regelmatige bloedtesten. Helaas is er momenteel weinig bekend over de waarde van tumorstagering en de invloed ervan op het bepalen van de prognose bij de reptielenpatiënt.⁵ Vooraleer een specifieke behandeling wordt ingesteld, dient er ondersteunende, pijnstillende behandeling gegeven te worden en moet er een optimale omgeving voor de betrokken patiënt gecreëerd worden.

Naargelang het tumortype moet complete chirurgische verwijdering uitgevoerd worden, wanneer dit mogelijk is (Figuur 6). Eventueel

examination of aspirates, imprints and/or histological sections of surgically removed tissues or biopsies.⁹⁴

Therapeutic approach

Treatment options for neoplastic disorders in reptiles largely correspond to those used in other animals. In general, local neoplasms require local therapy and systemic disease should be treated with systemic therapies.⁵ Treatment plans should be molded at the level of the individual patient and should be based on species, age, tumour staging and grading. If a conclusive diagnosis is obtained, the chosen treatment option should aim for a maximal response in the tumour while minimizing the risk of unacceptable complications and toxicity in the patient.^{5,14} The process of staging refers to the assessment of tumour burden that is present in a cancer patient. This process commonly includes routine imaging, bone marrow evaluation, and routine hematologic and biochemistry tests. Unfortunately, little is known about the significance of tumour stage and prognosis in reptilian cancer patients.⁵ Before embarking on any specific treatment of a neoplastic disorder, supportive care, pain management, hydration and the provision of an optimized hospitalization environment should be realized whenever needed.

Depending on the tumour type involved, complete surgical resection of a neoplastic mass should be attempted (Figure 6) or should be used in combination with other treatments. Incomplete resection and the presence of metastatic disease are common reasons for therapeutic failure.^{2,3,5} If complete surgical resection is not possible, some palliative form of therapy should be considered to enhance local tumour control.⁵ Local or systemic chemotherapy may be considered but methods of application and dosages are often empirical. Accordingly, chemotherapy neither guarantees extension nor improved quality of life.¹⁴ Intralesional chemotherapy, has been described for several neoplastic disorders in reptiles with a variable success rate.^{5,70,95,96}

kan dit gecombineerd worden met andere behandelingen. Onvolledige wegname, of de aanwezigheid van metastasen, zijn veel voor-komende redenen van therapeutisch falen.^{2,3,5} Als complete verwijdering niet mogelijk is, dan dient er een palliatieve behandeling ingesteld worden.⁵ Lokale of systemische chemotherapie kan overwogen worden, maar hoewel er al wat onderzoek bij reptielen werd uitgevoerd, zijn de protocollen en doseringen dikwijls empirisch. Daarom garandeert chemotherapie momenteel geen verbetering van de levens-kwaliteit of verlenging van de levensduur.¹⁴ Intralesionale chemotherapie werd eveneens beschreven bij reptielen en het succes hiervan was variabel.^{5,70,95,96}

Elektrochemotherapie, radiatie oncologie, fotodynamische therapie, cryochirurgie en lasertherapie zijn veelbelovende technieken om ook bij reptielen toe te passen, maar de mogelijkheden qua toepasbaarheid bij reptielen dienen verder onderzocht te worden. Bovendien vereisen ze de beschikbaarheid van gespecialiseerde apparatuur en getraind personeel.^{5,14,97-101}

Electrochemotherapy, radiation oncology, photodynamic therapy, cryosurgery and surgical removal of neoplasias using laser therapy are promising local treatment alternatives, but require further investigation for the reptile patient and often the availability of specialized equipment and training.^{5,14,97-101}



Figuur 6/Figure 6. Chirurgische benadering van een niertumor bij een ratelslang (*Crotalus viridis*). De huid wordt geopend op de overgang van de schubben van de lichaamswand naar de buikschubben om vervolgens de buikholte te openen./Surgical approach of a neoplasia of the kidney in a Western rattlesnake (*Crotalus viridis*). The skin is incised at the level of the transition of the lateral to the ventral scales and subsequently the coelomic cavity can be approached.

Referenties/references

1. Hernandez-Divers SM, Garner, MM. Neoplasia of reptiles with an emphasis on lizards. *Vet Clinic: Exot Animal Pract* 2003; 6: 251-273.
2. Ramsay EC, Munson L, Lowenstine L., Fowler ME. A retrospective study of neoplasia in a collection of captive snakes. *J Zoo Wildl Med*. 1996; 27(1): 28-34.
3. Gyimesi ZS, Garner, MM, Burns RB, et al. High incidence of lymphoid neoplasia in a colony of Egyptian spiny-tailed lizard (*Uromastyx aegyptius*). *J Zoo Wildl Med*. 2005; 36(1): 103-110.
4. Garner MM, Hernandez-Divers SM, Raymond JT. Reptile neoplasia: a retrospective studie of case submissions to a specialty diagnostic service. *Vet Clin: Exotic An Pract*. 2004; 7: 653-671.
5. Mauldin GN, Done LB. Oncology. In: Mader DR, ed. *Reptile Medicine and Surgery*, 2nd edition. St. Louis, MO: Saunders Elsevier; 2006: 299-322.
6. Sykes JM, Trupkiewicz JG. Reptile neoplasia at the Philadelphia Zoological Garden, 1901-2002. *J Zoo Wildl Med*. 2006; 37(1): 11-19.
7. Hellebuyck T, Pasmans F, Haesebrouck F, Martel A. Dermatological diseases in lizards. *Vet J*. 2012; 193: 38-45.
8. Catao-Dias JL, Nichols DK. Neoplasia in snakes at the National Zoological Park, Washington, DC (1978-1997). *J Comp Pathol*. 1999; 120: 89-95.
9. Dietz J, Heckers KO, Pees M, Aupeperle H. Knochentumoren bei Echsen und Schlangen, ein seltener klinischer Befund in der Reptilienspraxis. *Tierärztl Prax*. 2015; 43: 31-39.
10. Hernandez-Divers SM, Orcutt CJ, Stahl SJ, et al. Lymphoma in lizards: three case reports. *J Herpetol Med Surg*. 2003; 13: 14-22.
11. Gonzales-Viera O, Bauer G, Aguair LS, et al. Cutaneous fibroma in a common snapping turtle (*Chelydra serpentina*). *J Comp Pathol*. 2008; 138: 574-576.
12. Santoro M, Stacy BA, Morales JA, et al. Mast cell tumor in a giant Galapagos tortoise (*Geochelone nigra vicina*). *J Comp Pathol*. 2008; 138: 156-159.
13. Cladaugh K, Haag KM, Hanley CS, Undifferentiated sarcoma resolved by forelimb amputation and prosthesis in a radiate tortoise (*Geochelone radiata*). *J Zoo Wildl Med*. 2005; 36(1): 117-120.
14. Christman J, Devau M, Wilson-Robles H, et al. Oncology of reptiles. Diseases, diagnosis, treatment. *Vet Clin Exot Anim*. 2017; 20: 87-110.
15. Raynaud A, Adrian M. Cutaneous lesions with papillomatous structure associated with viruses in the green lizard (*Lacerta viridis*). *Compt Rend Hebd Séanc Acad Sci*. 1976; 283(7): 845-847.
16. Zeigel RF, Clark HF. Histologic and Electron Microscopic Observations on a Tumor-Bearing Viper: Establishment of a "C"-Type Virus-Producing Cell Line. *J Nat Cancer Inst*. 1971; 46(2): 309-321.
17. Cooper JE, Gschmeissner S, Holt PE. Viral particles in a papilloma from a green lizard (*Lacerta viridis*). *Lab Anim*. 1982; 16: 12-13.
18. Chandra AMMS, Jacobson ER, Munn RJ. Retroviral particles in neoplasms of Burmese pythons (*Python molurus bivittatus*). *Vet Pathol*. 2001; 38: 561-564.
19. Herbst LH, Lenz J, Van Doorslaer K, et al. Genomic characterization of two novel reptilian papillomaviruses, *Chelonia mydas* papillomavirus 1 and *Caretta caretta* papillomavirus 1. *Virol*. 2009; 338(1): 131-135.
20. Herbst LH. Fibropapillomatosis of marine turtles. *An Rev Fish Dis*. 1994; 4: 389-425.
21. Jacobson ER, Buergelt C, Williams B, et al. Herpesvirus in cutaneous fibropapillomas of the green turtle *Chelonia mydas*. *Dis Aquat Org*. 1991; 12: 1-6.
22. Jacobson ER, Gaskin JM, Clubb SL, et al. Papilloma-like virus infection in Bolivian side-neck turtles. *J Am Vet Med Ass*. 1982; 181(11): 1325-1328.
23. Marschang RE. Viruses infecting reptiles. *Viruses*. 2011; 3(11): 2087-2126.
24. Hellebuyck T, Pasmans F, Ducatelle R, et al. Detection of arenavirus in a peripheral odontogenic fibromyxoma in a red tail boa (*Boa constrictor constrictor*) with inclusion body disease. *J Vet Diagn Invest*. 2015; 27(2): 245-248.

25. Schillinger L., Selleri P, Frye FL. Lymphoblastic lymphoma and leukemic blood profile in a red-tail Boa (*Boa constrictor constrictor*) with concurrent inclusion body disease. J Vet Diagn Invest. 2011; 23: 159-162.
26. Summa NM, Guzman DSM, Hawkins MG, et al. Tracheal and Colonic Resection and Anastomosis in a Boa Constrictor (*Boa constrictor*) with a T-Cell Lymphoma. J Herp Med Surg. 2015; 25(3-4): 87-99.
27. Stenglein MD, Sanders C, Kistler AL, et al. Identification, characterization and in vitro culture of highly divergent arenaviruses from boa constrictors and annulated tree boas: candidate etiological agents for snake inclusion body disease. MBio 2012; 3(4): e00180-00212.
28. Rubin Al, Chen EH, Ratner D. Basal-Cell Carcinoma. New Engl J Med. 2005; 335(21): 2262-2269.
29. Wehner MR, Shive ML, Chren M-M, et al. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. Brit Med J. 2012; 345, e5909.
30. Hauck ML Chapter 18: Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RL (eds). Small Animal Clinical Oncology, 5th edition. St. Louis, MO: Elsevier; 2013: p305-320.
31. Lanckneus A, Martel A, Bosseler L, Hellebuyck T. Chromatophoromas in reptiles. VI Dierg Tijdschr. 2016; 86: 5-15.
32. Hannon DE, Garner MM, Reavill DR. Squamous Cell Carcinomas in Inland Bearded Dragons (*Pogona vitticeps*). J Herpetol Med Surg. 2011; 21(4): 101-106.
33. Heckers KO, Aupperle H. Pigment-forming tumors in reptiles: light regime and its dark sides. Proc Assoc Rept Amph Vet. 2014; 31-35.
34. Keck M, Zimmerman DM, Ramsay EC, et al. Renal adenocarcinomas in cape coral snakes (*Aspidelaps lubricus lubricus*). J Herp Med Surg. 2011; 21(1): 5-9.
35. Needle D, McKnight CA, Kiupel M. Chondroblastic osteosarcoma in two related spiny-tailed monitor lizards (*Varanus acanthurus*). J Exot Pet Med. 2013; 22(3): 265-269.
36. Cruz Cardona JA, Conley KJ, Wellehan Jr. JFX, et al. Incomplete ovariosalpingectomy and subsequent malignant granulosa cell tumor in a female green iguana (*Iguana iguana*). J Am Vet Med Assoc. 2013; 239(2): 237-242.
37. Oros J, Tucker S, Fernandez L, et al. Metastatic squamous cell carcinoma in two loggerhead sea turtles *Caretta caretta*. Dis Aq Org. 2004; 58:245-250.
38. von Deetzen M-C, Müller K, Brunnberg L, Klopffleisch R. Non-metastatic squamous cell carcinoma in two Hermann's tortoises (*Testudo hermanni*). Vet Sci Developm. 2012; 2(5): 17-19.
39. Abou-Madi N, Kern TJ. Squamous cell carcinoma associated with a periorbital mass in a veiled chameleon (*Chamaeleo calyptratus*). Vet Ophthalm. 2002; 5(3): 217-220.
40. Hellebuyck T, Ducatelle R, Van Caelenberg A, et al. Basal cell carcinoma in two Hermann's tortoises (*Testudo hermanni*). J Vet Diagn Invest. 2016; 26: 750-754.
41. Heckers KO, Aupperle H, Schmidt V, et al. Melanophoromas and Iridophoromas in Reptiles. Dis Wildl Exot Species. 2012; 146, 258-268.
42. Heckers KO, Schmidt V, Krastel D, et al. Malignes Melanophoroma bei einer Griechischen Landschildkröte (*Testudo hermanni*). Tierartz Prax. 2011; 39(K): 45-50.
43. Gregory CR, Harmon BG, Latimer KS, et al. Malignant chromatophoroma in a canebrake rattlesnake (*Crotalus horridus atricaudatus*). J Zoo Wildl Med. 1997; 28: 198-203.
44. 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.
45. Irizarry-Rovira AR, Wolf A, Ramos-Vara JA. Cutaneous melanophoroma in a green iguana (*Iguana iguana*). Vet Clin Pathol. 2006; 35(1): 101-105.

46. Simpson S. Pigmented cutaneous neoplasm in a central bearded dragon. Proc Unusual Exot Pet Vet Ann Conf, Brisbane. 2008; p285-288.
47. Brot S, Sydler T, Nufer I, et al. Histologic, immunohistochemical and electron microscopic characterization of a malignant iridophoroma in a dwarf bearded dragon (*Pogona henriliawsoni*). J Zoo Wildl Med; 2015; 46(3): 583-587.
48. Bielli M, forlani A, Nardini G, et al. Mucinous melanophoroma in a northern red-bellied cooter (*Pseudemys rubriventris*). J Exot pet Med. 2005; 24: 71-75.
49. Frye FL, Carney J, Harshbarger J, Zeigel R. Malignant chromatophoroma in a western terrestrial garter snake. J Am Vet Med Assoc. 1975; 167: 557-558.
50. Frye FL. Diagnosis and surgical treatment of reptilian neoplasia with a compilation of cases 1966-1993. In Vivo. 1994; 8: 885-892.
51. Liptak JM, Forrest LJ. Chapter 21: Soft Tissue Sarcomas. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RL, eds. Small Animal Clinical Oncology, 5th edition. St. Louis, MO: Elsevier; 2013: p356-380.
52. Lackovich JK, Brown DR, Homer BL, et al. Association of herpesvirus with fibropapillomatosis of the green turtle *Chelonia mydas* and the loggerhead turtle *Caretta caretta* in Florida. Dis Aq Organ. 1999; 37: 89-97.
53. Jones K, Ariel E, Burgess G, Read M. A review of fibropapillomatosis in green turtles (*Chelonia mydas*). Vet J. 2015. In press.
54. Reavill DR, Schmidt RE. Lipomas in corn snakes (*Elaphe guttata guttata*): a series of four cases. Proc Assoc Rept Amph Vet. Minneapolis, 2003; p60.
55. Hellebuyck T. Oral communication; April 2018.
56. Goldschmidt MH, Hendrick MJ. Tumors of the skin and soft tissue. In: Meuten DJ, ed. Tumors in domestic animals. Ames, Iowa: Iowa State Press; 2002: p45-117.
57. Ritter JM, Garner MM, Chilton JA, et al. Gastric Neuroendocrine Carcinomas in Bearded Dragons (*Pogona vitticeps*). Vet Pathol. 2009; 46, 1109-1116.
58. Lyons JA, Newman SJ, Greenacre CB, Dunlap J. A gastric neuroendocrine carcinoma expressing somatostatin in a bearded dragon (*Pogona vitticeps*). J Vet Diagn Invest. 2010; 22: 316-320.
59. Mooij TS, Martel A, Bosseler L, et al. Atypische klinische presentatie van een metastatisch gastrisch neuro-endocrien carcinoom bij een baardagame (*Pogona vitticeps*). VI Diergen Tijdschr. 2014; 83: 293-298.
60. Well M, Rodiger KS. Cholangioma in a green iguana. Kleintierprax. 1992; 93, 415.
61. Liptak JM, Withrow SJ. Chapter 22: Cancer of Gastrointestinal Tract. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RL, eds. Small Animal Clinical Oncology, 5th edition. St. Louis, MO: Elsevier; 2013: p381-431.
62. Meyer DJ. Chapter 9: The Liver. In: Raskin RE, Meyer DJ, eds. Canine and Feline Cytologie: A Color Atlas and Interpretation Guide, 3th edition. St. Louis, MO: Elsevier; 2016: p259-283.
63. Jacobson ER, Long PH, Miller RE, et al. Renal neoplasia of snakes. J Am Med Vet Assoc. 1986; 189(9): 1134-1136.
64. Pirson S, Geerinckx L, Bosseler L, et al. Metastatic granulosa cell tumor in a mangrove snake (*Boiga dendrophila melanota*). J Exot Pet Med. 2017. In press
65. Effron M, Griner L, Benirschke K. Nature and rate of neoplasia found in captive wild mammals birds and reptiles at necropsy. J Nat Canc Inst. 1977; 59(1): 185-198.
66. Onderka DK, Zwart P. Granulosa cell tumor in a garter snake (*Thamnophis sirtalis*). J Wildl Dis. 1978; 14:218-221.
67. Michaels SJ, Saneck R. Undifferentiated carcinoma in the ovary of a boa constrictor (*Boa constrictor ortoni*). J Zoo Wildl Med. 1988; 19: 237-240.
68. Solano-Gallego L, Masserdotti C. Chapter 12: Reproductive system. In: Raskin RE, Meyer DJ, eds. *Canine and Feline Cytologie: A Color Atlas and Interpretation Guide*, 3th edition. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2016: p313-352.

69. Anderson NL, Williams J, Sagartz JE, et al. Ovarian teratoma in a green iguana (*Iguana iguana*). *J Zoo Wildl Med.* 1996; 27(1): 90-95.
70. Gibbons P, Schiller C. What's your diagnosis: ovarian adenocarcinoma in a green iguana (*Iguana iguana*). *J Herpetol Med Surg.* 2000; 10: 34-38.
71. Levine B. Treatment of a malignant ovarian teratoma in a green iguana (*Iguana iguana*). *Exotic DVM.* 2004; 6(4): 12-14.
72. Stacy BA, Vidal JD, Osofsky A, et al. Ovarian papillary cystadenocarcinomas in a green iguana (*Iguana iguana*). *J Comp Pathol.* 2004; 130: 223-228.
73. Newman SJ, Brown CJ, Patnaik AK. Malignant ovarian teratoma in a red-eared slider (*Trachemys scripta elegans*). *J Vet Diagn Invest.* 2003; 15: 77-81.
74. Martorell J, Soto S, Barrera S, et al. Case report: ovarian Teratoma in a Mediterranean Tortoise. *Compendium: Cont Ed Vet.* 2009; 31(4): 193-196.
75. Campbell TW. Chapter 8: Clinical Pathology. In: Mader DR, Divers SJ, eds. *Current Therapy in Reptile Medicine & Surgery.* St. Louis, MO: Elsevier; 2014: p70-92.
76. Barten SL, Fleming GJ. Chapter 1: Current Herpetologic Husbandry and Products. In: Mader DR, Divers SJ, eds. *Current Therapy in Reptile Medicine & Surgery.* St. Louis, MO: Elsevier; 2014: p2-12.
77. Helmick KE, Bennett RA, Ginn P, et al. Intestinal volvulus and stricture associated with a leiomyoma in a green turtle (*Chelonia mydas*). *J Zoo Wildl Med.* 2000; 31(2), 221-227.
78. Dumonceaux GA, Smith AJ, Garner MM. Anterior coelomic rhabdomyosarcoma in a central American banded gecko, *Coleonyx mitratus*. *Bull Assoc Rept Amph Vet.* 1999; 91: 23-25.
79. Eyarefe OD, Antia RE, Oguntoye CO, et al. Rhabdomyosarcoma in a terrestrial tortoise (*Geochelone nigra*) in Nigeria: A case report. *J South Afr Vet Assoc.* 2012; 83(1): Art. #300, 5 pages.
80. Cowan ML, Monks DJ, Raidal SR. Osteosarcoma in a woma python (*Aspidites ramsayi*). *Austr Vet J.* 2011; 89(12): 520-523.
81. Schmidt RE, Reavill DR. Metastatic chondrosarcoma in a corn snake (*Pantherophis guttatus*). *J Herp Med Surg.* 2012; 22(3-4): 67-69.
82. Honour SM, Ayroud M, Wheeler C. Metastatic chondrosarcoma and subcutaneous granulomas in a grey rat snake (*Elaphe obsoleta obsoleta*). *Can Vet J.* 1993; 34(4): 238-240.
83. Schultze AE, Mason GL, Clyde VL. Lymphosarcoma with leukemic blood profile in a Savannah monitor lizard (*Varanus exanthematicus*). *J Zoo wildl Med.* 1999; 30: 158-164.
84. Romagnano A, Jacobson ER, Boon GD, et al. Lymphosarcoma in a green iguana (*Iguana iguana*). *J Zoo Wildl Med.* 1996; 27(1): 83-89.
85. Folland DW, Johnston MS, Thamm DH. Diagnosis and management of lymphoma in a green iguana (*Iguana iguana*). *J Am Vet Med Assoc.* 2011; 239(7): 985-991.
86. Jankowski G, Sirninger J, Borne J, et al. Chemotherapeutic treatment for leukemia in a bearded dragon (*Pogona vitticeps*). *J Zoo Wildl Med.* 2011; 42(2): 322-325.
87. Bezman M, Diep AN, Matos R, et al. Chinese box turtle (*Cuora flavomarginata*) with lymphoid leukemia characterized by immunohistochemical staining and cytochemical phenotyping. *Vet Clin Pathol.* 2013; 42(3): 368-373.
88. Ahmad M, Taqavi IH. Radiation induced leukemia and leukopenia in the lizard *Uromastyx hardwickii*. *Radiobiol Radiotherap.* 1978; 19(3): 353-360.
89. Banzato T, Hellebuyck T, Van Caelenbergh A, et al. A review of diagnostic imaging of snakes and lizards. *Vet Rec.* 2013; 173: 43-49.
90. Hochleithner C, Holland M. Chapter 10: Ultrasonography. In: Mader DR, Divers SJ, eds. *Current Therapy in Reptile Medicine & Surgery.* St. Louis, MO: Elsevier; 2014: p107-127.
91. Isaza R, Ackerman N, Schumacher J. Ultrasound-guided percutaneous liver biopsy in snakes. *Vet Radiol Ultras.* 2005; 34(6): 452-454.

92. Banzato T, Selleri P, Veladiano IA, et al. Comparative evaluation of the cadaveric and computed tomographic features of the coelomic cavity in the green iguana (*Iguana iguana*), black and white tegu (*Tupinambis merianae*) and bearded dragon (*Pogona vitticeps*). *Anat Histol Embryol.* 2013; 42(6): 453-460.
93. Banzato T, Russo E, Finotti I, et al. Ultrasonographic anatomy of the coelomic organs of boid snakes (*Boa constrictor imperator*, *Python regius*, *Python molurus molurus* and *Python curtus*). *Am J Vet Res.* 2012; 73: 634-645.
94. Meyer DJ. Chapter 1: The Acquisition and Management of Cytology Specimens. In: Raskin RE, Meyer DJ, eds. *Canine and Feline Cytologie: A Color Atlas and Interpretation Guide*, 3th edition. St. Louis, MO: Elsevier; 2016: p1-15.
95. Kent MS. The use of chemotherapy in exotic animals. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2004; 7: 807-820.
96. Spugnini EP, Baldi A. Electrochemotherapy in veterinary oncology: from rescue to first aid line therapy. *Methods Mol Biol.* 2014; 23: 21-38.
97. Brunner HM, Dutra G, Brunelli C, et al. Electrochemotherapy for the treatment of fibropapillomas in *Chelonia mydas*. *J Zoo Wildl Med.* 2014; 45(2): 213-218.
98. Siegel S, Cronin KL. Palliative radiotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1997; 27(1): 149-155.
99. Mauldin GN, Shiomi K. Principles and practice of radiation therapy in exotic and avian species. *Sem Av Exot Pet Med.* 2005; 14(3): 168-174.
100. Leach MW, Nichols DK, Hartswell, et al. Radiation therapy of a malignant chromatophoroma in a yellow rat snake (*Elaphe obsoleta quadrivittata*). *J Zoo Wildl Med.* 1991; 22: 241-244.
101. Greenacre CB, Roberts R. Effect of strontium-90 on squamous cell carcinoma in an eastern box turtle (*Terrapene carolina*); discussion of alternative treatment modalities. 3rd International virtual conference in veterinary diseases of reptiles and amphibians. Athens (GA): Georgia University; 2000.
102. Simard, J., Marschang, R.E., Leineweber, C., Hellebuyck, T. (2020). Prevalence, clinical importance and long term follow-up of inclusion body disease in captive collections of boid snakes. *PLoS ONE* 15(3): e0229667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229667>