

# PRINCIPI VETERINARSKE KIRURUŠKE ONKOLOGIJE

---

**Mazić, Marin**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:744000>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-11**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

MARIN MAZIĆ

**PRINCIPI VETERINARSKE KIRURUŠKE  
ONKOLOGIJE**

Diplomski rad

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Predstojnik: prof. dr. sc. Boris Pirkić, dr. med. vet.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ozren Smolec, dr. med. vet.

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Akademik Dražen Matičić
2. Prof. dr. sc. Dražen Vnuk
3. Izv. prof. dr. sc. Ozren Smolec
4. Doc. dr. sc. Andrija Musulin (zamjena)

## ZAHVALE

*Veliku zahvalnost dugujem svojim roditeljima, ocu Anti, majci Ljubici kao i sestri Sari, koji su mi svojom bezrezervnom podrškom, strpljenjem i vjerom u mene uvelike olakšali studiranje. Također, želim se zahvaliti i svim ostalim članovima svoje obitelji na podršci i motivaciji.*

*Zahvaljujem se mentoru izv. prof. dr. sc. Ozrenu Smolecu na pruženoj mogućnosti izrade diplomskog rada, podršci, strpljenju i susretljivosti prilikom izrade istog, kao i na brojnim savjetima tijekom studija.*

*Također se zahvaljujem i svim djelatnicima Zavoda za bolesti peradi s klinikom, a posebno asistentici Liči Lozici.*

*I na kraju, želim se zahvaliti svojim prijateljima i kolegama koji su bili uz mene na ovom nevjerojatnom putovanju koje će mi zauvijek ostati u najljepšem sjećanju.*

## **POPIS PRILOGA:**

**Tablica 1.** Prikaz osnovnih razlika između benignih i malignih tumora

**Tablica 2.** Prikaz histogenetske nomenklature tumora

**Tablica 3.** Prikaz sindroma po organskim sustavima

**Slika 1.** Tumorska angiogeneza

**Slika 2.** Metastaziranje tumora

**Slika 3.** Tumorski onkogeni

**Slika 4.** Priprema operacijskog polja

**Slika 5.** Eksicizijska biopsija tumora

**Slika 6.** Preoperativno označavanje margina

**Slika 7.** Rekonstrukcija rane

## **Popis kratica:**

**TAF** - tumor angiogenic factors

**bFGF** - basic fibroblastic growth factor

**VEGF** - vascular endothelial growth factor

**VPF** - vascular permeability factor

**HGF** - hepatocyte growth factor

**EGF** - epidermal growth factor

**G-CSF** - granulocyte colony stimulating factor

**PDGF** - platelet derived growth factor

**TNF $\alpha$**  - tumor necrosis factor  $\alpha$

**TSA** - tumor-specific antigens

**TAA** - tumor associated antigens

**NK stanica** - natural killer cell

**LAK** - lymphokine-activated killer cells

**TNF** - tumor necrosis factor

**ADCC** – antibody dependent cell-mediated cytotoxicity

## SADRŽAJ

1.	UVOD .....	1
2.	PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA.....	2
2.1.	Opća obilježja tumora.....	2
2.1.1.	Klasifikacija tumora.....	2
2.1.2.	TNM klasifikacija .....	5
3.	RAST TUMORA.....	7
3.1.	Molekularne osnove raka.....	7
3.2.	Kancerogeneza .....	9
3.3.	Tumorska angiogeneza .....	10
3.4.	Metastaziranje tumora .....	12
4.	PARANEOPLASTIČNI SINDROM.....	15
5.	IMUNOLOGIJA TUMORA .....	17
6.	DIJAGNOSTIKA TUMORA.....	19
6.1.	Preoperativna razmatranja .....	19
6.2.	Biopsija .....	20
6.2.1.	Biopsija prije tretmana .....	20
6.2.1.1.	Biopsija širokom iglom.....	20
6.2.1.2.	Punch biopsija .....	20
6.2.1.3.	Incizijska biopsija .....	21
6.2.1.4.	FNA.....	21
6.2.2.	Biopsija poslije tretmana.....	22
6.2.2.1.	Ekscizijska biopsija.....	22
6.2.3.	Specifične tehnike biopsije.....	22
6.2.3.1.	Biopsija kostiju .....	22

6.2.3.2. Biopsija limfnog čvora.....	22
6.2.3.3. Biopsija endoskopom.....	23
6.3. Neoadjuvantna terapija .....	23
7. PRINCIPI KIRURŠKE ONKOLOGIJE .....	25
7.1. Prijeoperacijski pregled .....	25
7.2. Analgezija .....	27
7.3. Upotreba antibiotika kod onkoloških pacijenata.....	27
7.4. Anestetski protokol.....	28
8. METODE KIRURŠKE RESEKCIJE .....	29
8.1. Široka i radikalna resekcija.....	29
8.2. Rubna i intrakapsularna resekcija .....	31
8.3. Debulking operacija .....	31
9. MULTIMODALNA TERAPIJA.....	32
10. MARGINE .....	34
11. REKONSTRUKCIJA RANE .....	36
12. POSTOPERATIVNI TIJEK.....	37
13. ZAKLJUČAK.....	38
14. LITERATURA .....	39
15. SAŽETAK.....	43
16. SUMMARY .....	44
17. ŽIVOTOPIS .....	45



## 1. UVOD

Učestalost tumora u kućnih ljubimaca, posebice pasa i mačaka, danas je jedna od glavnih uzroka koje stavljaju na kušnju mnoge veterinare prilikom liječenja takvih pacijenata. Budući da su onkološki bolesnici često u poodmakloj dobi, njihovi su vlasnici često čvrsto povezani s njima i ponekad emocionalno izbezumljeni nakon primanja dijagnoze. Zbog toga je vrlo važan pristup takvim klijentima u vidu suosjećajne i transparentne komunikacije kao i razvijanje sustavnog i pravodobnog plana liječenja, tehnike liječenja i prognoze kako bi olakšali i ljubimcima i njihovim vlasnicima. Danas liječenje onkoloških pacijenata čini gotovo polovicu prihoda prosječne veterinarske ambulante specijalizirane za liječenje malih životinja u zemljama razvijenog svijeta (GRABAREVIĆ, 2002). Kako bi se mogli uloviti u koštac sa tumorima, prvo moramo shvatiti da tumor nije jednostavna bolest. Opće je prihvaćeno da je tumor nasljedna bolest no nije to uvijek tako, odnosno nije uvijek genetske prirode. Međutim, istina je da tumori nastaju kao posljedica proliferacije, ali i nekontroliranog rasta stanica i da to potiču neki endogeni čimbenici, odnosno geni, kao i neki egzogeni čimbenici (okoliš). Istraženo je i dokazano da danas postoje brojni „unutarnji mutageni“ koji ulaze u interakciju sa vanjskim čimbenicima što na kraju dovodi do razvoja tumora (WITHROW i sur., 2012).

Kirurški zahvat za liječenje raka jedan je od najčešćih postupaka koji se izvodi u maloj praksi. Od kirurških metoda koje se koriste za resekciju tumora preferiraju se široke resekcije. Rubna resekcija je također prihvaćena pogotovo ako je tumor osjetljiv na zračenje i planira se dodatna radioterapija. Od ostalih vrsta kirurških zahvata koje se koriste u onkologiji, uz palijativnu i preventivnu skrb, spada i minimalno invazivna laparoskopija i torakoskopija s kojom se procjenjuje uspješnost liječenja (LIPTAK, 2009).

U ovom radu ćemo obraditi kirurške principe liječenja tumora u onkoloških pacijenata. Usprkos mnogim mogućnostima liječenja tumora u kućnih ljubimaca, kirurško liječenje se pokazalo kao najbolja metoda izbora.

## **2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA**

### **2.1. Opća obilježja tumora**

Po svome izvornome značenju pod tumorom podrazumijevamo (tumor,-oris, m., lat.-oteknuće) svaku oteklinu ili povećanje tkiva kojeg karakteriziraju nesvrshodan, autonoman, nenormalan i neprestani rast atipičnih stanica koji perzistira i nakon šta je prestao djelovati početni faktor koji je ovakav rast i uzrokovao. Svim tumorima je zajedničko što rastu bez ikakve kontrole te morfoloških i funkcionalno podsjećaju na normalne stanice iz kojih su nastali te kao takve ne obavljaju nikakvu korisnu funkciju u domaćinu. Tumori su sastavljeni od dva osnovna dijela, i to parenhima i strome. Parenhim predstavlja neoplastično proliferirajuće stanice, odnosno srž tumora, dok je stroma vezivotkivna osnova koja daje podršku rastu tumorskih stanica u vidu njegove difuzije prehrambenih tvari i kisika iz okolnih krvnih žila. Stroma tumora nastaje od već postojeće strome okolnog, normalnog tkiva te proliferira pod utjecajem mitogenih čimbenika rasta. U stromi tumora možemo uočiti i limfocite kao posljedica obrambenog imunološkog odgovora na sami tumor. Iz toga slijedi da po mogućnosti razlikovanja parenhima i strome tumora postoje histoidni tumori, tumori kod kojih se parenhim teže razlikuje od strome, i organoidni, kod kojih se jasno razlikuju granice parenhima i strome. Proliferacija krvnih žila u stromi posljedica je izravnog djelovanja tzv. tumorskih angiogenih čimbenika (TAF) (KUFE, 2003).

#### **2.1.1. Klasifikacija tumora**

Tumori se mogu klasificirati u odnosu prema svome biološkom ponašanju i u odnosu prema histogenetskom podrijetlu stanice. Prema biološkom ponašanju tumori se dijele na benigne, maligne i semimaligne. Maligni tumori su invazivne, brzorastuće slabooograničene neoplazme endofitičnog tipa rasta. Za razliku od malignih, benigni tumori ne stvaraju metastaze i cijeli njihov rast je lokalno ograničen. Semimalignima nazivamo one tumore koji imaju sva obilježja malignosti, ali vrlo rijetko ili uopće ne metastaziraju. Rast tumora može biti infiltrativan, tj. endofitičan, kada se ne može utvrditi točna granica između tumora i okolnog tkiva, te egzofitičan

kod kojeg se proliferacija tumora zbiva pretežito prema površini organa, koji je dobro demarkiran od ostalog tkiva i koji je vrlo često inkapsuliran. Egzofitičan rast na površini može imati različite oblike tako da su opisani sesilni, čvornoviti, peteljkašti, papilarni, fungozni, ulcerirajući i anularni tip rasta (GRABAREVIĆ, 2002.).

**Tablica 1.** Prikaz osnovnih razlika između benignih i malignih tumora

<b>Obilježja</b>	<b>Benigni</b>	<b>Maligni</b>
Brzina rasta	Sporo	Brzo
Broj mitozna	Nizak	Visok
Histološka zrelost tkiva	Visoka diferencijacija, smanjena anaplazija	Niska diferencijacija, povećana anaplazija
Oblik jezgre	Često nepromijenjena	Hiperkromatična, pleomorfna, nepravilnih rubova, više jezgrica
Lokalna invazivnost	Nije prisutna	Prisutna
Metastaze	Ne	Često
Rubovi	Često dobro ograničeni, inkapsulirani	Slabo ograničeni od okoline
Tumorske nekroze	Rijetko	Često
Ulceracije	Rijetko	Često
Tip rasta na koži, sluznicama ili serozama	Češće egzofitičan	Češće endofitičan

Izvor: Ž. Grabarević, (2002): Veterinarska onkologija, Zagreb: DSK-FALCO. str. 30.

Histogenetska klasifikacija zasniva se prema podjeli tumor na tkivu, odnosno stanica iz koji je tumor nastao. U ovoj složenijoj klasifikaciji tumori se mogu podijeliti u nekoliko skupina: tumori epitelnog tkiva, tumori vezivnog tkiva, mješoviti tumori u kojima se istodobno nalaze mezenhimalna i epitelna komponenta tumora te teratomi.

**Tablica 2.** Prikaz histogenetske nomenklature tumora

	<b>Tkivo</b>	<b>Benigni tumor</b>	<b>Maligni tumor</b>
<b>Vezivno tkivo</b>	Zrelo vezivo	Fibrom	Fibrosarkom
	Embrionalno vezivo	Miksom	Miksosarkom
	Hrskavica	Kondrom	Kondrosarkom
	Kost	Osteom	Osteosarkom
	Masno tkivo	Lipom	Liposarkom
	Histiociti	Histiocitom	Maligni histiocitom
	Mastociti	Mastocitom	Maligni mastocitom
<b>Endotel</b>	Krvne žile	Hemangiom	Hemangiosarkom
	Limfne žile	Limfangiom	Limfangiosarkom
<b>Mišići</b>	Glatki	Lejomiom	Lejomiosarkom
	Poprečnoprugasti	Rabdomiom	Rabdomiosarkom
<b>Hematopoetski sustav</b>	Eritroblasti	Ne postoji	Eritroidna leukemija
	Mijeloblasti	Ne postoji	Mijeloidna leukemija
<b>Limfatično tkivo</b>	Limfni čvorovi, slezena, timus	Ne postoji	Limfosarkom ili limfom
	Limfoblasti	Ne postoji	Limfocitna leukemija
	Glija-stanice	Gliom	Glioblastom
	Neuroni	Ganglioneurom	Neuroblastom
	Omotači živaca	Neurofibrom	Neurofibrosarkom
	Melanociti	Melanocitom	Maligni melanocitom
<b>Epitelno tkivo</b>	Višeslojni pločasti	Papilom	Planocelularni karcinom
	Prijelazni epitel	Papilom	Karcinom prijelaznog epitela
	Žlijezdani epitel	Adenom	Adenokarcinom

<b>Mješoviti tumori</b>	Bubreg	-	Embrionalni nefrom
	Mliječna žlijezda	Benigni mješoviti tumori	Maligni mješoviti tumori
	Žlijezde slinovnice	Složeni adenom	Mješoviti tumor slinske žlijezde
	Žlijezde znojnice	Složeni adenom	Mješoviti tumor znojnica
<b>Teratomi</b>	Gonade	Teratom	Maligni teratom

Izvor: Ž. Grabarević, (2002): Veterinarska onkologija, Zagreb: DSK-FALCO. str. 31.

### 2.1.2. TNM klasifikacija

Klasifikacija tumora po TNM-sustavu (T- tumor, N-regionalni limfni čvor, M-metastaze) međunarodno je uvažena metoda Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) kojom u dijagnostičkom postupku ocjenjujemo stupanj rasta i opseg tumora, te međusobni odnos tumora i okolnog tkiva. Kliničko-patološka proučavanja ponašanja tumora i njegovih histoloških karakteristika, kod nekih su tumora dokazala korelaciju između tzv. stupnja malignosti i njegovog biološkog ponašanja. Vrlo je važno da patolog odredi što preciznije i objektivnije kriterije malignosti među kojima su imunohistokemijske reakcije tumora, stupanj diferencijacije, mitotski indeks, stupanj pleomorfizma, zastupljenost nekroza, invazivnost i limfocitna infiltracija. Osim prije istaknutih kriterija koriste se i stanična obilježja kao što su karakteristike jezgre i citoplazme koja je u tumorskih stanica izrazito vakuolizirana i bazofilna. TNM klasifikacija usmjerava kliničara i pomaže mu pri donošenju odluke o liječenju i prognozi, ali i uspješnosti operacijskog zahvata. Sustav se temelji na ocjeni raširenosti primarnog tumora, stanju regionalnih limfnih čvorova i postojanju ili nepostojanju udaljenih metastaza. Nalaz upotpunjujemo tijekom operacije, metastaze dijagnosticiramo prethodnom radiografijom i na kraju, patohistološkom pretragom određujemo klinički stadij (GRABAREVIĆ, 2002.).

T - ocjena primarnog tumora. Procjenjuje se veličina tumora mjerenjem najvećeg promjera, i pomičnost, odnosno uraštenost u kožu i okolna tkiva. Ocjenjujemo ih ocjenama od T0, kod čega T0 predstavlja primarni tumor koji je odstranjen te se proučavaju samo metastaze i limfni čvorovi, do T4, kod kojih T4 predstavlja tumore različitih veličina, anaplastične karcinome ili inflamatorne

karcinome. Uz ove ocjene postoje i dopunske oznake kojima označavamo slovima od a do c odnosno gdje nam *a* predstavlja tumore koji nisu fiksirani, *b*, primarne tumore fiksirane uz kožu te *c*, tumore fiksirane za mišićje prsne ili trbušne stijenke.

N – regionalni limfni čvorovi. Stanje limfnih čvorova ocjenjujemo kliničkim pregledom odnosno inspekcijom i palpacijom. Određujemo veličinu, oblik, pomičnost i konzistenciju. N0, predstavlja regionalne limfne čvorove koji nisu zahvaćeni, normalne su konzistencije i veličine. N1, zahvaćen je ipsilateralni limfni čvor, povećan i otvrdnut dok kod N2 nalazimo bilateralnu zahvaćenost te povećano okolno tkivo za koju je taj tumor pričvršćen. Uz navedene ocjene, imamo i dodatne oznake (a i b) koje nam govore o fiksiranosti tumora.

M - udaljene metastaze. Najčešće su locirane na plućima, ali i drugim organima i tkivima. Za ocjenu služi klinički pregled, RTG, biopsija, ultrazvuk te patohistološka pretraga biopsata. M0 nam govori da nema prisutnih metastaza dok M1 suprotno (HOSKINS, 2004.).

Određivanje kliničkog stadija se pokazalo kao praktičan i primjenjiv sustav koji se temelji na prirodi tumora. Odnosi se samo na karcinome i ima četiri stadija. Stadij 0 – karcinom *in situ* – maligne proliferacije u anatomskim granicama organa ili tkiva. Stadij 1 – invazivni karcinomi bez uočene vaskularne ili limfogene invazije. Uz ta dva stadija, imamo i karcinome kod kojih je uočena vaskularna ili limfogena invazija metastaza u regionalne limfne čvorove te evidentna metastatska bolest kao četvri stadij (OWENS, 1980.).

### **3. RAST TUMORA**

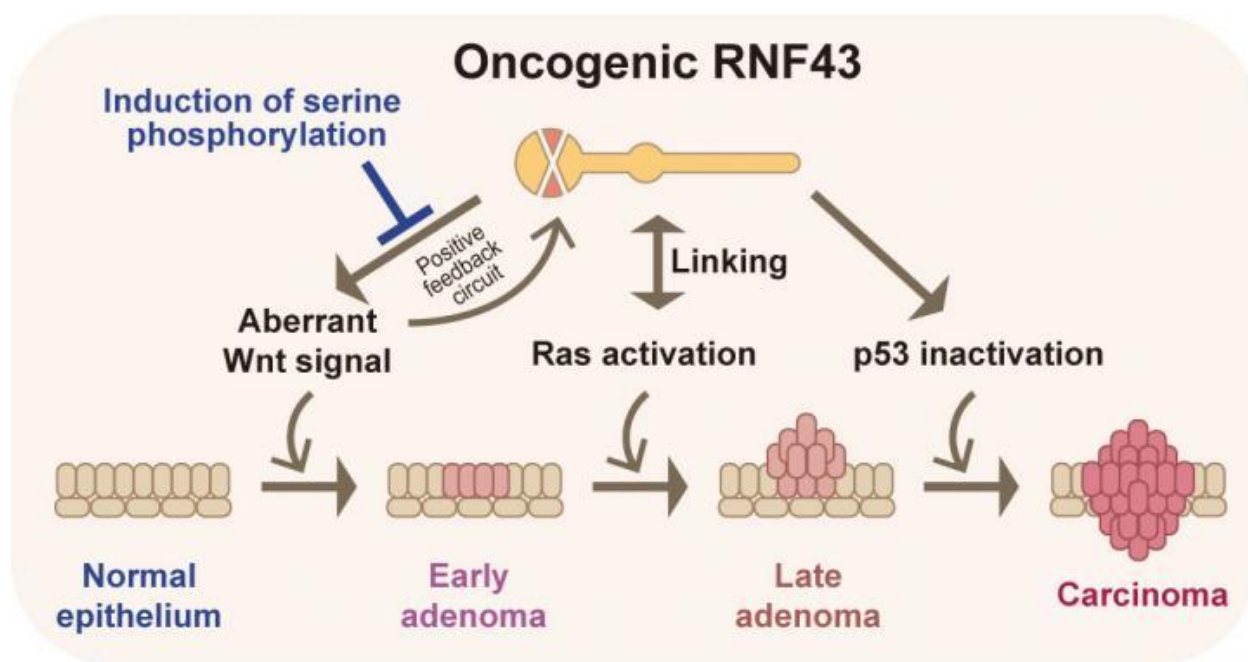
Brzina rasta ne ovisi samo o malignosti ili benignosti tumora već i o njegovom anatomskom položaju, hormonalnim čimbenicima te odgovarajućoj opskrbi krvlju. Isto tako, na brzinu rasta tumora, utječe i stupanj njegove diferencijacija. Što je tumor slabije diferenciran, to brže raste, iako postoje iznimke kada tumor raste sporije duže vrijeme, a onda uđe u fazu ekstremno brzog rasta odnosno kada iz potpuno neobjašnjivih razloga dođe do spontane remisije. Tumori se, nažalost, klinički dijagnosticiraju u vrloj kasnoj fazi njihova razvoja kada im više ne prijete opasnost od domaćina. Kao što je poznato stanični ciklus diobe stanica čini nekoliko faza nejednake dužine i to faza M (mitoza), faza G1, faza sinteze u kojoj dolazi do dupliciranja DNK-a i faza G2 (GRABAREVIĆ, 2002).

DNK sekvenca svake stanice sadrži gene koji su u osnovi „nacrt“ za diferencijaciju stanice. Aktivacija određenih skupa uputa ili gena poznata je kao ekspresija gena. Kada dođe do genske ekspresije stvara se protein kodiran tim određenim genom. Točan uzorak genske ekspresije ovisi o embrionalnom podrijetlu, razvojnom stadiju, tkivnom i staničnom okolišu te funkcijom za koju je ta stanica predodređena. Sazrijevanje stanice prema njezinom konačnom obliku i funkciji, poznato kao diferencijacija stanice, rezultat je sveobuhvatne interakcije stanične ekspresije gena. Precizno funkcioniranje regulatornih sustava stanice neophodno je za održavanje osjetljive ravnoteže diobe stanica, diferencijacije stanice i staničnu smrt. Nažalost, postoje rizični čimbenici koji mogu na bilo koji način poremetiti molekularna zbivanja unutar stanice. Izmijenjena regulacija staničnog ciklusa može rezultirati bržom, prekomjernom diobom stanica. Uz nekontroliranu diobu stanicu, rezultat je neoplazma (LAMBERT I SUR., 2009.).

#### **3.1. Molekularne osnove raka**

Neoplazma potječe od klonalne ekspanzije jedne stanice izložene genetskoj alteraciji, kao što su razne točkaste mutacije, delecije, kromosomalne translokacije ili amplifikacije gena. Tumori su, što je danas i prihvaćeno. monklonalni tj. produkt jedne stanice.

Danas se smatra da stanica može odumrijeti na dva načina: onkotske nekroze ili apoptoze. Apoptoza je strogo, reguliran, aktivan stanični proces u kojem su pojedine stanice potaknute na autodestrukciju. Karakterizira ju stiskanje stanice s kondenzacijom citoplazme, mjehuričastom membranom, nuklearnom fragmentacijom s marginalizacijom kromatina. Pokazano je da su mnogi genski regulatori apoptoze (p53 ili bcl) važni u patogenezi neoplastične transformacije. Pojednostavljeno, zbog disregulacije ovog staničnog procesa, stanica nastavlja rasti bez ugibanja, a rezultat je porast tkiva (GRABAREVIĆ, 2002.).



**Slika 3.** Tumorski onkogeni

(Izvor: [www.eurekalert.org/pub\\_releases/2020-09/hu-mbu091420.php](http://www.eurekalert.org/pub_releases/2020-09/hu-mbu091420.php))

Geni supresije tumora nazvani su još i antionkogeni i imaju važnu ulogu u sprječavanju razvoja tumorskih bolesti te njihov gubitak funkcije dovodi do razvoja istih. Produkti tumor supresorskih gena djeluju na restrikcijским točkama staničnog ciklusa gdje provjeravaju oštećenja DNA u prvoj kontroli (G1/S), a u drugoj kontroli provjeravaju točnost replikacije DNA ili njezinog oštećenja (G2/M). Najbolje istraženi tumor supresorski geni su RB-1 i p53. Oni imaju važnu ulogu kontrole na restrikcijским točkama staničnog ciklusa tako da stanicama s neoštećenom DNA



dopuštaju ulazak u S fazu staničnog ciklusa, a to je faza s koje nema povratka, odnosno mitozu se mora odviti do kraja. Isto tako produkti RB-1 imaju ulogu regulatora drugih gena u jezgri stanica. U slučaju da je popravak nemoguć, stanica odmah odlazi u apoptozu ili je ciklus trajno zakočen te dolazi do starenja stanice. Iz tog razloga je vidljivo da ako dođe do mutacije na nekim od ovih gena koji imaju vrlo važnu ulogu u kontroli staničnog ciklusa, doći će do ulaska stanice u mitozu s oštećenom DNA (KRALJ, 2017.).

Zanimljivo je da tumori mogu izbjeći proces apoptoze. Postoje dva puta izbjegavanja apoptoze. Vanjski, koji se događa putem aktivacije tzv. receptora smrti (TNF, FAS receptor) i određenih onkogeni, te unutarnji koji je rezultat povećane mitohondrijske permeabilnosti i izostanak sinteze antiapoptotičnih proteina Bcl-2. Proapoptotični proteini povećavaju permeabilnost mitohondrijske membrane i uzrokuju izlazak citokroma C koji aktivira kaspaze koje dovode do apoptoze (MARSHALL, 1991.).

### **3.2. Kancerogeneza**

Životinje, poput ljudi, oduvijek su bile izložene brojnim agensima u njihovom svakodnevnom životu. Do izlaganja može doći preko hrane koju uzimaju, vode koje konzumiraju ili zraka kojeg udišu. Visoka razina izloženosti takvim agensima uzrokuju mutacije i oštećenja DNA. Kancerogeneza je niz postepenih reakcija koje dovode do različitih promjena kroz dulji vremenski period, a na kraju završava tvorbom tumora. Vanjske čimbenike kancerogeneze podijelili smo na kemijske, fizikalne i infektivne. Kemijska kancerogeneza započinje inicijacijom, brzim i ireverzibilnim procesom koja je posljedica ekspozicije stanica u dovoljnoj dozi kemijskog kancerogena. Zbog interakcije inicirajućeg agensa i DNA dolazi do trajnog oštećenja, ali taj proces, sam po sebi, nije dovoljan za razvoj tumora. U fazi promocije, promotori mogu izazvati tumor u iniciranoj stanici, ali samostalno djelovanje promotora na stanicu nije tumorogeno. Promotori tumora mijenjaju ekspresiju genetičkih informacija stanice. Osim što uzrokuju proliferaciju stanica, promotori tumora blokiraju i apoptozu što dovodi do nakupljanja disfunkcionalnih, nediferenciranih stanica unutar tkiva. Nakon promocije slijedi faza progresije gdje dolazi do umnažanja oštećenog genetskog materijala te dolazi do razvoja neoplazije. Većina se poznatih kemijskih kancerogena metabolizira preko citokroma P-450 ovisne monooksigenaze.

Obilje ovih metaboličkih enzima u jetri objašnjava osjetljivost tog organa na kemijske inducirane tumore. Radijacijska kancerogeneza, putem ionizirajućih zraka, ili UV zračenja, je također sposobna direktno oštetiti stanicu DNA kontinuiranim izlaganjem. Dolazi do stvaranja slobodnih radikala zbog nakupljanja energije unutar stanice i možebitnog prekida kemijskih veza, a slobodni radikali potiču oslobađanje pirimidinskih dimera koji su potencijalno mutageni (CHOUDHURI I SUR., 2007.).

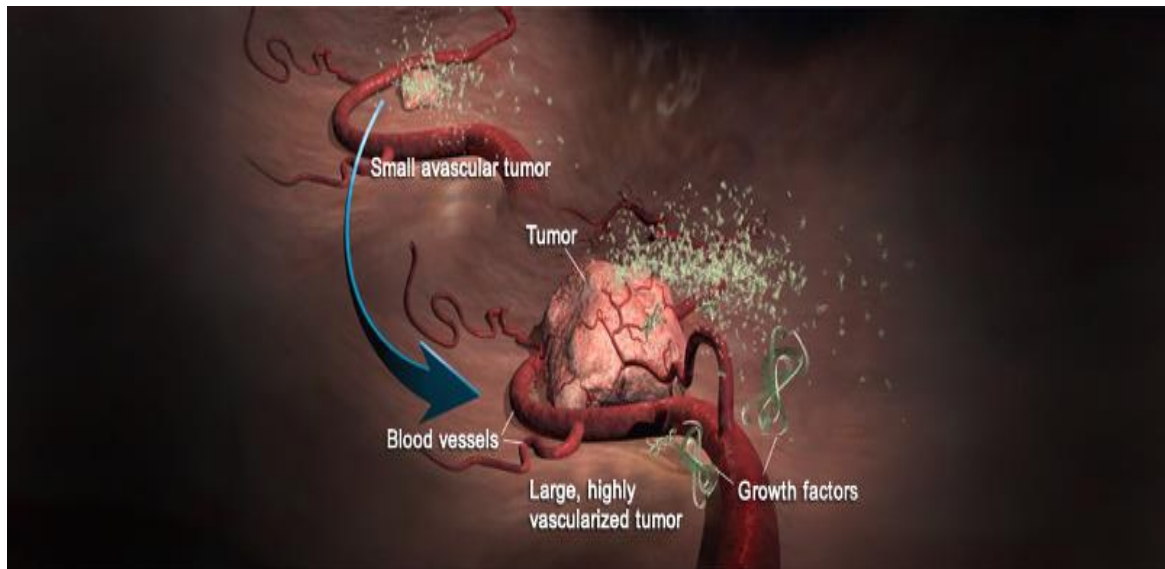
Hormonalna kancerogeneza je najčešće povezana sa neoplazmama mliječne žlijezde, prostate, jajnika, sjemenika, maternice i štitne žlijezde. Hormoni, uključujući egzogene i endogene, potiču staničnu proliferaciju, povećavaju broj staničnih dioba te tako mogućnost nastanak slučajne stanične pogreške i mutacija koje dovode do stanične transformacije. Krucijalni korak u kancerogenezi ima i sposobnost ekspresije telomeraze odnosno telomeri. Telomeri su dijelovi DNA koji su smješteni na završecima kromosoma i štite ih od oštećivanja koja se događaju tijekom ponavljanih mitozama. U normalnoj stanici dužina telomera se skraćuje svakom sljedećom mitozom, tako da na kraju kada je dosegnuta kritična razina smanjenja, stanica ulazi u duboku starost. Međutim, u tumorskim stanicama nalazi se gore spomenuti enzim telomeraza, a uloga mu je da nakon svake mitoze obnavlja kromosomske telomere. Kao posljedica djelovanja tog enzima, ne dolazi do skraćivanja te na taj način stanica ima mogućnost neograničenog broja mitozama (HOPPE-SEYLER I BUTZ, 1994.).

### **3.3. Tumorska angiogeneza**

Angiogeneza u neoplastičnim tkivima slična je onomu što se događa u normalnom tkivu. U normalnim tkivima angiogeneza je povezana s perfuzijom organa i ponovnom normalnom prokrvljenošću dok kod tumorske angiogeneze dolazi do povećanja tumora (VAIL I SUR., 2020.).

Kako tumor raste, proporcionalno se povećava njegova potreba za kisikom i hranjivim tvarima. Tijekom progresije tumora mogu se prepoznati dvije različite faze: predvaskularna i vaskularna. Predvaskularnu fazu karakterizira početno povećanje tumora gdje je uravnotežena brzina stanične proliferacije i odumiranja stanica. Vaskularna faza je, s druge strane okarakterizirana eksponencijalnim rastom, invazijom tkiva i metastazama i to sve zbog

zadovoljavajućih metaboličkih potreba brzorastućeg tumora. Glavni inicijator tumorske angiogeneze je hipoksija i to na način da inducira ekspresiju brojnih gena odgovornih za opskrbu tkiva kisikom ili povećanja anaerobnog metabolizma stanice. Kada se iscrpe lokalni izvori kisika dolazi do kronične acidoze i hipoksije koji su, zapravo, glavni pokretač angiogenetske kaskade. Za razliku od normalnog tkiva, nove tumorske krvne žile su nezrele, slabo funkcionalne, porozne i lako kolabiraju (REDMOND i SUR., 2017.).



**Slika 1.** Tumorska angiogeneza

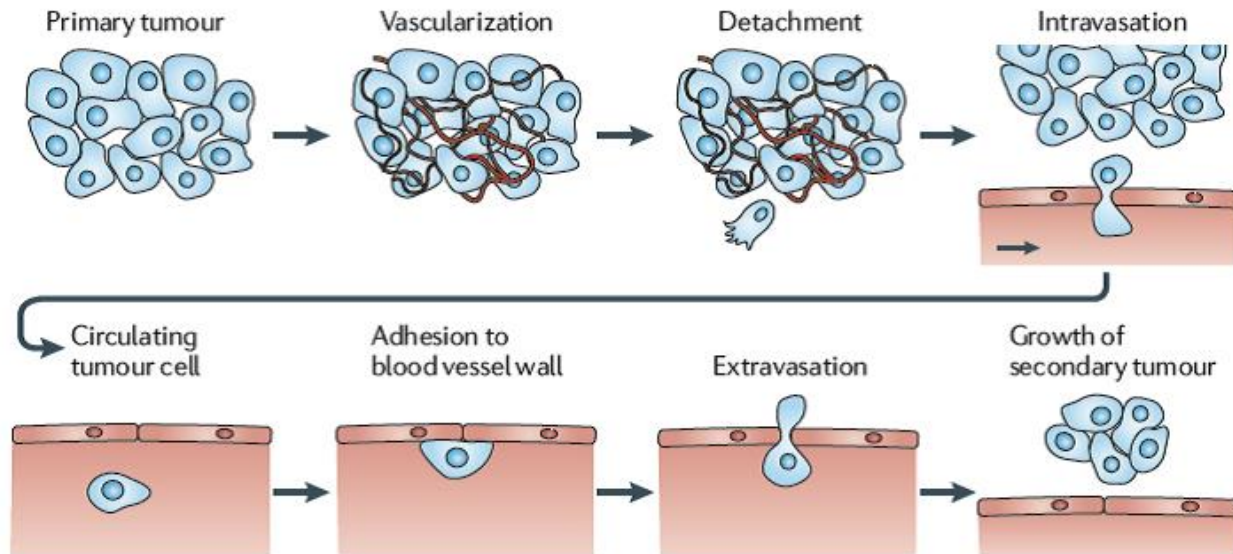
(Izvor: [www.genentechoncology.com/pathways/cancer-tumor-targets/vegf.html](http://www.genentechoncology.com/pathways/cancer-tumor-targets/vegf.html))

Najvažniji angiogenetski čimbenici rasta su bazični fibroblastični čimbenik rasta (bFGF), vaskularni endotelni faktor rasta/faktor vaskularne permeabilnosti (VEGF/VPF), hepatocitni faktor rasta (HGF), epidermalni faktor rasta (EGF), faktor koji stimulira kolonizaciju granulocita (G-CSF), faktor rasta podrijetla trombocita (PDGF) angiopoetin 1, angiotropin, angiogenin, interleukini 1, 6 i 8 kao i faktor nekroze tumora alfa (TNF $\alpha$ ). Osim njih, u regulaciju angiogeneze uključeni su i metaloproteinaze matriksa (MMPs) koje sadržavaju cink, a uz sudjelovanje u angiogenezi prisustvuju i u morfogenezi, embrionalnom razvoju, cijeljenju rana i razmnožavanju. Aktivnost MMP-a može također olakšati odvajanje stanice tumora od primarnog tumora, prodiranje u bazalne membrane, kretanje u krvne žile i proliferaciju na udaljenim mjestima (HARRIS i GENERALI, 2014.).

### 3.4. Metastaziranje tumora

Metastaziranje je pojam koji označava prijenos neoplastičnih stanica s početnog rasta tumora prema udaljenim mjestima u organizmu koje nije direktno povezano s mjestom nastanka primarnog tumora. Većina karcinoma počinje rast kao lokalizirane proliferacije epitela iz kojeg su nastali. Problem nedijagnosticiranja su upravo karcinomi *in situ*, koji kao takvi ostaju na mjestu početne proliferacije te ne metastaziraju, a u toj fazi su gotovo svi tumori izlječivi te ne uzrokuju teške poremećaje zdravlja. Osim metastatskog širenja tumora, njegov rast i širenje može biti direktno ili izravno, a nadalje ono može biti intrakanalikalarno npr. karcinom žučovoda preko žučnih kanalića, ali i implantacijsko odnosno kontaktno kao npr. karcinom gušterače koji može zahvatiti i potrbušnicu. Metastaziranje može biti limfogeno ili hematogeno. Kod hematogenog metastaziranja pravilu tumorske stanice zahvaćaju kapilare i venule zbog njihovih tankih stijenki. Većina hematogenih metastaza završi ili u jetri ili u plućima (ARGYLE i sur., 2020.).

Limfogeni način širenja ovisi o anatomskom stupnju vaskularizacije i limfne drenaže određenog tkiva ili organa. Limfogeni način širenja je puno češći iz razloga što limfne žile ne posjeduju bazalnu membranu što olakšava prodor tumorskih stanica. Općenito možemo reći da tumorske stanice moraju imati određena svojstva kako bi mogla metastazirati, to su prvenstveno sposobnost invadiranja bazalne membrane, mogućnost aktivnog kretanja kroz ekstrastanični prostor, mogućnost intravazacije, sposobnost preživljavanja u krvi ili limfi te na kraju i samo preživljavanje u novom okruženju odnosno tkivu. Tumorske stanice imaju sposobnost metastaziranja jer, kao prvo, imaju dobru ekspresiju receptora za određene sastavne dijelove bazalne membrane kao što su fibronektin, laminin, proteoglikan i kolagen što im omogućava adheziju za istu, drugo, stvaraju proteolitičke enzime koji razgrađuju ekstrastanični matriks što omogućava širenje tumorskih stanica kroz isti, te na kraju, povećani motilitet stanice što joj omogućava faktor mobilnosti (AMF, eng. Autocrine motility factor), taj faktor stimulira pružanje pseudopodija na kojima se nalazi mnoštvo integrinskih i lamininskih receptora (GRABAREVIĆ, 2002.).



**Slika 2.** Metastaziranje tumora

(Izvor: [wirtzlab.johnshopkins.edu/research/cancer-metastasis](http://wirtzlab.johnshopkins.edu/research/cancer-metastasis))

Nakon početne invazije okolnog tkiva, tumorske stanice zahvaćaju i krvne žile gotovo istim procesom kao i lokalna invazija, a naziva se proces intravazacije. No, jednom kada se tumorske stanice nađu u cirkulaciji one moraju imati sposobnost preživljavanja u cirkulaciji, odnosno moraju imati sposobnost „izbjegavanja“ imunskog sustava domaćina ili moraju imati sposobnost blokiranja imunskog sustava. Uspješnost preživljavanja u cirkulaciji ovisi o broju stanica, sposobnosti tumorske stanice na pričvršćivanje za endotel i promjenama u tkivu u kojem se događa metastaziranje. U „izbjegavanju“ imunskog sustava pomaže im smanjena ekspresija antigene molekule *MHC1* te na taj način ne budu prepoznati od strane T-limfocita. *MHC* (eng. major histocompatibility complex) su molekule koje imaju ulogu u prezentiranju antigena preko makrofaga u sklopu glavnih histokompatibilnosnih skupina.

Postoje dvije skupina, *MHC1*, koja prezentira antigen *CD8* citotoksičnim limfocitima, i oni djeluju citotoksično na stanicu, dok *MHC2*, prezentira antigen *CD4* pomoćničkim limfocitima koje onda potiču na lučenje limfokina. Uspješnost adhezije na endotel krvnih žila ovisit će i o ekspresiji dvaju molekula, *ICAM-1* (eng. intercellular adhesion molecule) i *CD44* pomoću kojih se tumorske stanice pričvršćuju za endotel krvnih žila. Inače, *ICAM* molekule služe kao stimulirajuće molekule za T-limfocite, no tumorske stanice izlučuju te molekule u tolikoj količini da dolazi do zasićenja

receptora na njima te samim time i do njihove smanjene aktivnosti Oštećenje tkiva pogoduje metastaziranju, a isto vrijedi i za pojavu stresa, uvođenja u narkozu i sve uvjete koji uzrokuju imunosupresiju. Na sekundarnim mjestima, metastaze pronalaze svoje privremeno utočište odnosno postaju tzv. spavajuće metastaze dok se ne uspostave za po njih optimalni uvjeti u okolini u kojoj se nalaze. Nakon stanke u mirovanju, stanice primaju signale za razmnožavanje i stvaranje novih krvnih žila (GOODISON I SUR., 1999.).

## 4. PARANEOPLASTIČNI SINDROM

Pod paraneoplastičnim sindromom podrazumijevaju se klinički učinci tumora na cijeli organizam ili na pojedine organske sustave, koji nisu posljedica izravnoga primarnog ili metastatskoga destruktivnog rasta tumora. S obzirom na raznoliko podrijetlo tumorskih masa i njihovo raznoliko ponašanje, ni ne čudi da uzrokuju brojne promjene u organizmu koje se mogu uočiti i prije postavljanje dijagnoze tumora. U veterinarskoj medicini ovaj sindrom nije tako dobro opisan kao u humanoj medicini, no ipak neke manifestacije ovog sindroma dobro su poznate i lako se mogu klinički utvrditi kod oboljelog pacijenta. Sami uzrok ovog sindroma je vrlo različit, to jesu najčešće molekule kao što su hormoni, peptidi ili citokini koji se otpuštaju u cirkulaciju, ali uzrok može biti i imunosno križna reakcija između tumorskog tkiva i normalnog tkiva (PELOSOF I GERBER, 2010.).

**Tablica 3.** Prikaz sindroma po organskim sustavima

<b>Organski sustav</b>	<b>Sindrom</b>
<b>Probavni</b>	Kaheksija/anoreksija, enteropatija s gubitkom proteina, ulceracije
<b>Endokrini</b>	Hiperkalcemija, hipoglikemija, poremećaj u lučenju antidiuretskog hormona, hipokalcemija/hiperglikemija
<b>Krv</b>	Hipergamaglobulinemija, anemija, eritrocitoza, trombocitopenija, DIK
<b>Koža</b>	Alopecija, nodularna dermatofibroza
<b>Neurološki</b>	Mijastenija gravis, periferna neuropatija

Izvor: Withrow & MacEwen's (2012): Small Animal Clinical Oncology, 5<sup>th</sup> ed, Saunders. Str 83-

Svakako jedan od najčešćih kliničkih znakova je tumorska kaheksija koja se uočava u velikom postotku životinja oboljelih od malignoma. Ova metabolička promjena nastupa zbog posljedične depresije centra za glad u mozgu te zbog otpuštanja  $TNF\alpha$ , kahektina, koji uzrokuje mobiliziranje triglicerida iz adipocita, ali i smanjenje sinteze lipogenih enzima. Isto tako u tumorskim stanicama energetskei metabolizam se odvija u anaerobnim uvjetima što za posljedicu ima iskorištavanje aminokiselina koje postaju glavni izvor energije. Slijedeći sindrom koji se najčešće javlja prilikom tumorskih oboljenja je anemija. Ona može nastati kao posljedica autoimunih procesa koji uzrokuju fagocitozu eritrocita. Anemija se može javiti i zbog reduciranog bubrežnog izlučivanja eritropoetina ili kod aplastične anemije koja je posljedica prodiranja tumorskih stanica u koštano srž. Na kraju, uzrok anemije možemo tražiti i u primjeni kemoterapije. Poremetnja zgrušavanja krvi najčešće su posljedica tumorske trombocitopenije. Uzroci su brojni, a među njima valja istaknuti smanjenje stvaranja u koštanoj srži ili njihova pojačana potrošnja koja se ogledava pri DIK-u, diseminiranoj intravaskularnoj koagulopatiji.

Hiperkalcemija je gotovo uvijek pratilja neoplastičnog oboljenja tako da je vrlo važno istu isključiti kod kliničkog nalaza. Ovaj sindrom može biti posljedica osteolitičkog djelovanja primarnog tumora ili metastaza na kost te posljedičnog oslobađanja kalcija u krv. Jedan od razloga hiperkalcemije možemo tražiti i u prekomjernom izlučivanju parathormona (PTH) ili parathormonu sličnih tvari (PTH-rp), ali i u pojačanom stvaranju prostangladina (PGE1 I PGE2). Hipoglikemija se može pojaviti kod tumora beta-stanica otočića gušterače odnosno inzulinoma kod kojeg dolazi do kontinuiranog izlučivanja inzulina i posljedične hipoglikemije i hiperinzulinemije koji su patognomonični za ove tumora. Od značajnijih simptoma još valja spomenuti i groznicu kod koje prije dijagnoze neoplazije treba isključiti upalni proces (HENRY I HIGGINBOTHAM, 2010.).



## 5. IMUNOLOGIJA TUMORA

Područje imunologije tumora istražuje interakcije između imunološkog sustava i tumora ili zloćudnih bolesti. U srcu ovoga je specifično prepoznavanje stanica raka i antigena koje oni ekspimiraju. F.M. Burnet i L. Thomas su 1957. godine predstavili koncept prirodnog imunološkog nadzora u kojem je stavljen naglasak na limfocite prikazivajući ih kao stražare kojima je zadaća da prepoznaju i eliminiraju nenormalne, transformirane stanice. Ključno za koncept uspješne imunoterapije tumora su dvostruka načela koje tumorske stanice izražavaju u vidu antigenske osnove za razliku od normalnih stanica te sposobnost samog imunološkog sustava u prepoznavanju istih. Većina tumora iskazuje količinski malo antigena koji se prepoznaju kao strani, a posljedica toga su slabo antigenični tumori. Općenito, tumori koji izazivaju snažne imunosne odgovore jesu oni koji iskazuju strane antigene ili mutirane oblike vlastitih proteina koji se mogu dogoditi prilikom staničnog ciklusa ili replikacije prilikom reparacije DNA. Tumorski antigeni mogu biti ili tumor-specifični koji se najčešće nalaze u tumorima uzrokovanim od strane virusa (TSA) ili su na neki drugi način povezani s tumorima (TAA) čije antigene nalazimo i u normalnim stanicama. Obrana organizma od tumora zasniva na nekoliko različitih mehanizama prilikom kojih se teži uspostaviti stanje ravnoteže. Brz rast i metastaziranje tumora može nadmašiti kapacitete imunosnog sustava odgovornog za odstranjenje tumorskih stanica (ACTOR, 2019.).

Mnogi tumori iskazuju gene čiji su proizvodi potrebni za malignu transformaciju. Fiziološka proliferacija stanica zbiva se pod kontrolom protoonkogenata dok se kod tumora taj proces zbiva pod utjecajem onkogenata koji u ovom slučaju predstavljaju mutirane protoonkogene. Kod fiziološke proliferacije signal biva aktiviran od strane brojnih proteina na membrani citoplazme te ulazi u jezgru gdje se aktiviraju regulacijski faktori jezgre i započinje proliferacija stanica.

Većina takvih stanica treba stimulaciju faktorima rasta da bi ušla u proces dijeljenja i većina ih stanica izlučuju, te na taj način stimuliraju susjedne stanice na dijeljenje, taj proces se naziva parakrina stimulacija. Za razliku od toga stanice tumora imaju autokrinu stimulaciju što bi značilo da same tumorske stanice otpuštaju faktore rasta i na njih sami reagiraju dijeljenjem. Unutarstanične bjelancevine tumorskih stanica, koje su kodirane onkogenima imaju svojstvo

trajne aktivnosti i bez utjecaja faktora rasta izvan stanice što u konačnici uzrokuje neprestanu proliferaciju stanicu, što nije slučaj kod netumorskih stanica. Najpoznatiji onkogeni su RAS onkogeni (H-RAS, K-RAS, N-RAS) (LOODISH i sur. 2000.).

Kako je ranije navedeno, u obrani organizma od tumora, T-limfociti se aktiviraju tako da antigen mora biti prezentiran preko makrofaga, i to uvijek u sklopu glavnih histokompatibilnosnih kompleksa MHC1 za CD8 i MHC2 za CD4. U takvom slučaju stanice CD8 djeluju citotoksično dok stanice CD4 počinju izlučivati brojne limfokine među kojima je najvažniji interleukin 2 koji stimulira proliferaciju T i B-limfocita. Važnu ulogu u zaštiti organizma imaju i NK-stanice koje su neovisne o prepoznavanju molekula MHC-a. Aktivnost NK- stanica u značajnoj mjeri stimuliraju citokini u prvom redu interleukini 2, 3, 4, i 12 te interferon-gama. Tako stimulirane NK- stanice imaju znatnu sposobnost lize tumorskih stanica, i to višekратно, pa ih još nazivaju stanice masovne ubojice ili limfokinima aktivirane stanice ubojice (LAK).

Uloga makrofaga je raznolika, od prezentiranja antigena T-limfocitima, fagocitoze tumorskih stanica do izlučivanja citokina među kojima je najznačajniji faktor nekroze tumora (TNF) koji svojim citotoksičnim djelovanjem može uništiti tumorsku stanicu. S druge strane zbog izlučivanja određenih imunosupresivnih citokina mogu u određenim slučajevima stimulirati rast tumora. ADCC ili protutijela ovisna o staničnoj citotoksičnosti koja se vežu s jedne strane na tumorsku stanicu, a s druge strane na njihov fragment Fc. Međutim, problem može nastati ako dođe do prijanja svih stanica koje imaju receptore Fc na svojoj površini (makrofazi, neutrofili, NK-stanice) i na takav način protutijelima uzrokovati citotoksičnost (GRABAREVIĆ, 2002.).

## 6. DIJAGNOSTIKA TUMORA

### 6.1. Preoperativna razmatranja

Dob, spol, pasmina i težina pacijenta važni su čimbenici u određivanju odgovarajućih metoda liječenja. Starija dob psa nije nužno negativan prognostički čimbenik. Komorbiditeti koji se javljaju kod gerijatrijskih pacijenata poput bubrežne insuficijencije, bolesti jetre ili osteoartritisu mogu ograničiti ili promijeniti određene smjernice u liječenju takvih pacijenata, ali starost samog pacijenta ne bi smjela. Određene neoplastične bolesti često vežemo uz određenom spolu ili pasminu i kirurg-onkolog treba imati na umu ulogu koju spol i pasmina igraju u dijagnozi neoplazije. Uz to, vrlo je važno razmotriti i druge čimbenike kao što su težina i tjelesno stanje pacijenta. Pacijenti koji su izrazito pretili ili u lošem tjelesnom stanju, možda se neće učinkovito oporaviti ili će biti funkcionalno oslabljeni nakon opsežne operacije. Kao primjer navest ćemo onkološkog pacijenta sa kahesijom kod kojeg se može znatno ugroziti metabolizam ugljikohidrata, bjelančevina i masti i ugroziti sam proces oporavka (OGILVIE, 1998.).

Popratna dijagnostika kao što je kompletna krvna slika, biokemijski profil, analiza mokraće, rendgen i ultrazvuk abdomena bitne su komponente za preoperativnu procjenu onkološkog pacijenta. Danas nailazimo na dosta prijepora oko vremenskog rasporeda samih dijagnostičkih zahvata odnosno je li ih potrebno napraviti prije ili poslije biopsije, ali smo sigurni da temeljita preoperativna dijagnostika uvelike pomaže kirurgu da dobije bolji uvid u stanje pacijenta i pomogne mu u donošenju konačne dijagnoze ( HAHN I MESSONNIER, 2002.).

## **6.2. Biopsija**

Kliničari često koriste izraz biopsija kao nespecifičan način dobivanja uzorka tkiva za histopatološku pretragu. Iz tog razloga ćemo postupke biopsije podijeliti u dvije kategorije: biopsija prije liječenja (tkivo dobiveno prije početka liječenja) i biopsija nakon liječenja (tkivo dobiveno u vrijeme resekcije tumora). Sve postupke biopsije, bilo prije ili poslije obrade, treba pažljivo planirati uzimajući u obzir nekoliko čimbenika. Ti čimbenici uključuju komorbiditete pacijenta, anatomske lokacije mase, diferencijalne dijagnostike, tehniku biopsije i samo liječenje koje treba inkorporirati prilikom odabira biopsije.

### **6.2.1. Biopsija prije tretmana**

#### **6.2.1.1. Biopsija širokom iglom**

Biopsija širokom iglom se koristi za meka tkiva, visceralne i torakalne mase. Većina pacijenata zahtijeva sedaciju i lokalnu anesteziju. Da bi se izveo postupak, područje mase se treba očistiti od dlake i dezinficirati. Preko mase se napravi ubodni rez od 1-2 mm kako bi se omogućilo postavljanje instrumenta za biopsiju. Ovaj postupak koristi se za mase unutar tjelesne šupljine uz pomoć aparata kao što su ultrazvuk, MR ili CT kako bi se sigurno izbjegle vitalne strukture u blizini takvih masa (DERYCKE I SUR., 1999.).

#### **6.2.1.2. Punch biopsija**

Punch biopsija tehnika je najučinkovitija za kožne tvorbe, kao i intraoperativno za biopsije mase unutar organa kao što su jetra, slezena i bubreg. Potkožne lezije se mogu biopsirati ovom metodom, ali je najbolje zarezati kožu koja prekriva masu i uzeti uzorak uvrtnjem instrumenta u masu poznatog kao punch. Nakon uzimanja biopsata, rana se zatvara koncem koji se uklanja za sedam do deset dana.

### 6.2.1.3. Incizijska biopsija

Incizijska biopsija je kirurški postupak kod kojeg radimo rez na tumoru da uklonimo njegov najreprezentativniji dio s minimalnim oštećenjem ostatka tumora ili okolnih tkiva. Mjesto reza treba pažljivo planirati, treba voditi računa da se spriječi stvaranje hematoma ili seroma, jer oni mogu potencijalno mogu usaditi tumorske stanice u susjedni potkožni prostor. Dobivanje reprezentativnog uzorka koji je dovoljno dubok i koji sadrži tumorsko tkivo, a ne samo fibroznu kapsulu koja okružuje tumorsku masu. Incizijska biopsija ima veći potencijal za komplikacije kao što su krvarenje, oteklina i infekcija zbog povećanja veličine reza i disekcije (GRABAREVIĆ, 2002.).

### 6.2.1.4. FNA

FNA (*fine needle aspiration*) je minimalno invazivna tehnika kojom se dobije materijala iz promijenjenih organa ili tkiva za dijagnostiku dobroćudnih i zloćudnih tumora kao i za praćenje i kontroliranje promjena nakon operacija. Točnost aspirata iglom ovisi o mnogim čimbenicima, uključujući vrstu tumora, mjesto i količinu upale, a pri tome nam pomažu aparati, kao što su ultrazvuk i fluoroskop, koji povećavaju šanse za dobivanje dijagnostičkog uzorka. Za konačnu dijagnozu treba posegnuti za histopatologijom koja će opovrgnuti ili opravdati naša razmišljanja (EICH I SUR., 2000.). Kao primjer možemo navesti FNA mase koja prikazuje normalne adipocite što nam ukazuje da je to neoplasični proces, benigna masa, odnosno lipom i na temelju prethodnih saznanja ne bi provodili daljnje testove. Kod karcinoma moramo napraviti dodatne testove kao što su rendgenska snimka, ultrazvuk i aspirat limfnih čvorova na temelju kojih ćemo donijeti konačnu dijagnozu. Kao i kod svakog postupka, ni FNA nije bez rizika. U određenim slučajevima krvarenje ili curenje tekućine mogu biti problematične, pogotovo unutar zatvorenih šupljina gdje se to teže može kontrolirati. FNA mastocitoma može uzrokovati masovnu degranulaciju, ali unatoč tome FNA i dalje ostaje učinkovit, jeftin i vrijedan alat u procesu predoperativnog planiranja (NYLAND I SUR., 2002.).

## **6.2.2. Biopsija poslije tretmana**

### **6.2.2.1. Ekscizijska biopsija**

Ekscizijska biopsija kirurški je postupak kod kojeg izrezujemo čitavu sumnjivu izraslinu bez pokušaja da dobijemo rubove od okolnog nepromijenjenog tkiva. Postoje i neke prednosti naspram incizijske biopsije, a ta je da se ne može dobiti pogrešna dijagnoza prilikom uzimanja uzorka, jer se čitava izraslina uzima za patohistološku pretragu. Kod ekscizijske biopsije može se izbjeći širenje tumorskih stanica, što je uočeno kod incizijske biopsije.

Međutim, budući da kod ekscizijske biopsije ne radimo eksciziju sa širokim rubom, ekscizija može biti nepotpuna i uzrokovati mikroskopske rezidualne bolesti. Ekscizijska biopsija upotrebljava se za malene, površinske izrasline koje su pomične na podlozi (ERHART I SUR., 1997.).

## **6.2.3. Specifične tehnike biopsije**

### **6.2.3.1. Biopsija kostiju**

Biopsija kostiju se može uzeti Micheleovim trepanom, a maleni uzorak s Jamshidi biopsijskom iglom. Uzimanje velikog uzorka zahtijeva opću anesteziju i određivanje faktora zgrušavanja krvi. Područje koje će biti biopsirano prvo treba odrediti rendgenski. Mjesto obrijemo i kirurški prepariramo. Napravimo rez na koži i uvedemo trepan kroz rez na koži i guramo kroz muskulaturu do kosti te ga rotiramo. Uzorak stavimo između dva stakalca i nježno ih vučemo naprijed-natrag kako bismo uzorak pripremili za citološku pretragu (LIPTAK I SUR., 2007.).

### **6.2.3.2. Biopsija limfnog čvora**

Biopsija limfnog čvora je indicirana kod lokalnog ili općeg povećanja. Prije biopsije, limfni čvorovi se temeljito palpiraju. Mekani i fluktuirajući limfni čvor može ukazivati na gnojni proces

ili nekrozu, a jako tvrd i nepomičan na podlozi može sadržavati upalne ili neoplastične elemente. Kod akutnog upalnog procesa limfni čvorovi su bolni dok kod kroničnog tijeka to najčešće nije slučaj. Koristi se nekoliko metoda biopsije. Aspiracija iglom je najbrži i najjednostavniji postupak. Do onih dubljih limfnih čvorova dolazimo uz pomoć ultrazvučne ili rendgenske pretrage. Biopsija iglom ima dosta nedostataka zbog male količine dobivenog tkiva, nedostatak direktnog promatranja smjera igle i mogućnost promašaja žarišne promjene. Biopsija Tru-Cutom se izvodi uz korištenje lokalne anestezije dok se sedacija ili opća anestezija koriste prilikom uzimanja dubljih tkiva. Nakon što smo napravili mali rez na koži, ulazimo Tru-Cut iglom do kapsule limfnog čvora s nastavkom potpuno uvučenim u vanjsku kanilu. Brzim probodom igle odreže se i uhvati uzorak tkiva. Uzorak tkiva mora biti nježno izvađen te je, nakon fiksacije u formalinu, spreman za citološku ili histološku pretragu (GILSON, 1995.).

#### **6.2.3.3. Biopsija endoskopom**

Endoskopska biopsija u koju spadaju ezofagoskopija, gastroskopija, duodenoskopija i kolonoskopija rutinski se izvode u veterini kao minimalno invazivne tehnike za dobivanje biopsijskog tkiva iz gastrointestinalnog trakta. Biopsije postignute tijekom ovim postupaka uglavnom su manje od onih koje se rade otvorenim tehnikama (MOORE, 2003.).

### **6.3. Neoadjuvantna terapija**

Neoadjuvantna terapija se primjenjuje se kao početni način liječenja sa osnovnom svrhom smanjenja tumora (tzv. downstaging) i provođenja inicijalno neoperabilnog tumora u operabilno stanje, ali i u svrhu provođenja poštenijih operacija. Najčešće se koriste kemoterapija i zračenja i to kod velikih tumora i tumora koji se nalaze na teško pristupnim mjestima. Preporuka je da se prije upotrebe kemoterapije i zračenja napravi evaluacija samog tumora i odrede tumorske margine. Nedavna studija pokazala je da neoadjuvantna terapija prednizonom primijenjena na skupini pasa s mastocitomom rezultirala smanjenjem veličine tumora. Međutim, potrebne su daljnje studije kako bi se procijenila dobrobit neoadjuvantne terapije kod onkoloških pacijenata

(STANCLIFT I GILSON, 2008.). Prednosti neoadjuvantne terapije zračenjem uključuje manju površinu zračenja, netaknute ravnine tkiva, bolju oksigenaciju tkiva i smanjenja neoplastičnih stanica koje mogu ostati unutar postoperativnog seroma ili hematoma nakon mikroskopskih nepotpunih margina (MCENTEE, 2006.). Komplikacije poput lošeg zacjeljivanja rana mogu se češće pojaviti na ozračenom kirurškom mjestu nego u nezračenom tkivu zbog utjecaja zraka na fibroblaste i krvne žile. Unatoč tome, operacija na prethodno ozračenim poljima može biti prilično uspješna pod uvjetom da se pazi na minimalnu napetost, pažljivu kiruršku tehniku i odgovarajući trenutak (SEGUIN I SUR., 2005.).



## 7. PRINCIPI KIRURŠKE ONKOLOGIJE

Prva operacija pruža najbolju šansu za potpuno izlječenje životinje s tumorom. Stoga je važno pažljivo planirati i osigurati da se tumorska masa u potpunosti izreže i da se preostale tumorske stanice terapijaju adjuvantnom terapijom. Nepotpuno izrezani benigni i maligni tumori povećavaju mogućnost ponovne pojave te su kao takvi lokalno invazivniji zbog promijenjene vaskularnosti i lokalnog imunološkog odgovora. Vrsta tumora, proširenost i njegovo biološko ponašanje važni su čimbenici koji određuju odgovor tumora na eksciziju (GILSON I STONE, 1990.).

### 7.1. Prijeoperacijski pregled

Prije konačne kirurške resekcije, potrebno je uzeti detaljnu anamnezu, napraviti odgovarajuće dijagnostičke testove, kao što su hemogram, biokemijska analiza ili rendgenski snimak, kako bi se utvrdila moguća patološka stanja i potencijalni rizik od anestezije i kirurškog zahvata koja mogu utjecati na oporavak pacijenta. Komorbiditeti, bilo da su povezani sa primarnim tumorom (npr. povraćanje i dehidracija uslijed gastrointestinalnog tumora) ili nisu povezani, kao neka srčana, jetrena ili bubrežna oboljenja, povećavaju rizik od kirurških morbiditeta i smrtnosti te mogu utjecati na postoperativni menadžment. Glede tih problema, kemoterapija, radioterapija i kirurška resekcija mogu doživjeti promjene. Na primjer, neurološka bolest je kontraindikacija za amputaciju udova; stoga je operacija koja će poštediti udove, kod psa sa osteosarkomom i neurološkom bolešću, poželjnija (SODERSTROM i GILSON, 1995.).

Komorbiditetna stanja nisu kontraindikacija za operaciju, ali se treba posvetiti odgovarajućem predoperativnom liječenju radi redukcije povezanih fizioloških stresova. Neki pacijenti pokazuju minimalne simptome povezane s tumorom. Međutim, kod nekih pacijenata tumori mogu izrazito promijeniti stanje pacijenta. Na primjer, anemija je relativno česta u životinja s rakom, posebno u onih s uznapredovalom bolešću. Isto tako, uz anemiju, najčešće se mogu javiti kaheksija, hiperkalcemija i hipoproteinemija. Hiperkalcemija može nastati kao posljedica karcinoma apokrinih žlijezda analnih vrećica. Produženo zarašćivanje rana, imunosupresija i

kirurški mortalitet samo su neki od problema koji uzrokuju kaheksija, Kod takvih pacijenata potrebna je nutritivna potpora postavljanjem želučane i ezofagealne sonde ili odgovarajućom prehranom nekoliko dana prije operacije (GILSON I STONE, 1990.).



**Slika 4.** Priprema operacijskog polja  
(ljubaznošću prof. dr. sc. Dražena Vnuka)

## **7.2. Analgezija**

Analgeziju je nužno osigurati prilikom operativnog zahvata u onkološkoj kirurgiji ovisno o predviđenoj dužini operacije, općem stanju te položaju tumora (GRABAREVIĆ, 2002.). Bol povezana s tumorom česta je kod ranih metastatskih tumora i gotovo univerzalna kod uznapredovalih metastaza dok je ona nešto rjeđa kod tumora bez metastaza. Bol je uzrokovana mehaničkom ili kemijskom stimulacijom nociceptora tumora raznim terapijskim ili dijagnostičkim postupcima. Nociceptori su specijalizirane stanice koje reagiraju na podržaj boli. Tahikardija, hipertenzija, vazokonstrikcija, hipoksemija, poremećaj tekućinske i elektrolitne ravnoteže predstavljaju samo neke negativne učinke koje prouzročuje bol. Takva stanja mogu dovesti do slabljena organizma te produženja hospitalizacije i oporavka. U zadnje vrijeme najčešće se rabi multimodalna terapija s više farmakoloških supstancija. Ovim postupkom osiguravamo bolju kontrolu boli, a smanjujemo učestalo pojavljivanje neželjenih nuspojava analgetika. U veterinarskoj medicini uočeno je da je lokalna anestezija zajedno sa sistemskom terapijom opioidima učinkovita multimodalna terapija boli. Visoko doze sistemskih analgetika se mogu izbjeći kombiniranom terapijom sistemskih analgetika s lokalnim analgetikom, što smanjuje nepoželjne nuspojave sistemskih ili lokalnih analgetika. Štetni učinci boli reduciraju se primjenom NSPUL-a koji djeluju protuupalno, antipiretički i analgetičkim učinkom na SŽS, djelomični agonisti-antagonisti, opioida kao što su morfin i kodein i  $\alpha 2$ -agonisti. Lokalna analgezija najčešće se rabi u obliku epiduralne analgezije ili blokade živca, a kirurški pacijenti su primarni kandidati za taj tip analgezije zbog boli koja je u prvih 6 do 24 sata najintenzivnija (MCGUIRE, 2004.).

## **7.3. Upotreba antibiotika kod onkoloških pacijenata**

Kod pacijenata s tumorom koji se podvrgavaju kirurškom zahvatu povećan je rizik nastanka infekcije zbog imunosupresije kemoterapijom, ali i zbog samog tumora. Pretilost, dijabetes, prethodna terapija kortikosteroidima, kronične upale samo su neki od rizičnih faktora koji mogu uzrokovati nastanak infekcije. Vrijeme aplikacije profilaktičkog antibiotika vrlo je bitno. Najviša koncentracija antibiotika u tkivu mora se dosegnuti u vrijeme kirurškog reza. Idealni antibiotik za kiruršku profilaksu mora biti efikasan, širokog spektra, jeftin i koji ne utječu na

povećanu rezistenciju bolničkih infekcija. Najčešći uzrok infekcija u ortopedskim i neurokirurškim zahvatima jesu *Staphylococcus intermedius* i *Escherichia coli*. Za većinu kirurških zahvata najdjelotvornijim su se pokazali cefalosporini prve generacije (DUNNING, 2003.).

#### **7.4. Anestetski protokol**

Za kiruršku resekciju obično je potrebna opća anestezija, iako se neki tumori mogu izrezati kombinacijom sedacije i lokalne ili regionalne anestezije. Lokalnu anesteziju bi valjalo izbjegavati zbog potencijalnog rasijanja tumorskih stanica, možebitnog poremećaja strukture zdravog tkiva i problematičnog određivanja rubova rana. Isto tako, lokalna anestezija primijenjena intratumoralno može uzrokovati pojačano raspršivanje metastatskih stanica. Kod starijih i pacijenata sa problemom srca i pluća, lokalna anestezija se može koristiti kao vodiljna anestezija. Složeniji i dugotrajniji kirurški zahvati zahtijevaju primjenu kvalitetnije anestezije, osobito zahvati u abdomenu te području kaudalno od prsnog koša, a kao najbolja tehnika koristi se spinalna anestezija. Intravenski kateter i tekućinska terapija trebaju biti prisutni tijekom gotovo svih onkoloških postupaka. Premedikacija s analgezijom može također olakšati indukciju anestezije smanjivanjem nemira i stresa pacijenta te može smanjiti količinu anestetika potrebnog za održavanje opće anestezije. Ovisno o predoperacijskom stanju onkološkog pacijenta, prisutnosti paraneoplastičnog sindroma te vrsti i mjestu tumora kirurg mora biti spreman na brojne komplikacije. Hipotenzija (srednji arterijski tlak <80 mm Hg ili sistolički arterijski tlak <100 mm Hg) koja se može liječiti bolusima kristalodinih tekućina, infuzijom prirodne ili sintetičke koloidne otopine i primjenom vazopresora ili inotropnih lijekova. Krvarenje se sprječava primjenom trenutne hemostaze kao što su vaskularne stezaljke ili davanjem krvne plazme. Poteškoće s disanjem se rješavaju ventilacijskom potporom i terapijom kisika. Stoga, anestetski nadzor vrlo je važna značajka za vrijeme kirurškog zahvata kojoj je cilj rano prepoznavanje i ispravljanje ovih komplikacija. Bazalnim anestetičkim nadzorom važno je pratiti vrijednosti kao što su krvni tlak, pulsna oksimetrija, dubina anestezije, kapnografija te učinkovitost ventilacije i perfuzije tkiva (LIPTAK, 2009.).

## 8. METODE KIRURŠKE RESEKCIJE

Opći princip kod ekscizije malignih tumora je uklanjanje tumora zajedno s rubovima zdravog tkiva. Udaljenost ruba rane od tumora tema je mnogih rasprava. Najčešće je prihvaćeno da treba odstraniti minimalno 1 cm nepromijenjenog tkiva oko tumora. Međutim, ova udaljenost treba odrediti s obzirom na tip tumora i njegovu invazivnost te s obzirom na okolne tkivne barijere. Poznato nam je da su tkiva bogata kolagenom, koja su pritom slabo vaskularizirana, kao što su tetive, ligamenti i fascije, relativno otporna na invaziju tumora dok kod potkožnog tkiva, mišića ili parenhimskih organa nije takav slučaj. Neke tumorske stanice imaju sposobnost otpuštanja od matične mase i infiltriranja u okolna tkiva uspostavljajući mikroskopske satelitske novotvorine. Za veterinarske pacijente predložen je standardni opis resekcije rubova koji se temelji na adaptaciji sustava muskulo-skeletnih tumora u humanoj medicini. Predložena su četiri temeljna tipa resekcije. To su radikalna, široka, rubna i intrakapsularna resekcija. U mnogim slučajevima veliki izazov za operatera predstavlja rekonstrukcija operativne rane te je neophodno poznavanje tehnika plastične kirurgije (BOSTON I HENDERSON, 2014.).

### 8.1. Široka i radikalna resekcija

Široka i radikalna resekcija smatraju se najboljom metodom izbora kod resekcija usmjerenih na makroskopske i mikroskopske bolesti, uključujući i biopsiju čime se sprječava pojava lokalnih recidiva i poboljšava ukupno vrijeme preživljavanja. Radikalna resekcija provodi se u oboljelih od zloćudnih tumora koji jače infiltriraju zdravo tkivo, uz žrtvovanje okolnog tkiva, većih krvnih žila i živaca, a ako je potrebno i organa kojeg treba amputirati. Radikalna resekcija s *en bloc* ekstirpacijom limfnih čvorova, izvodi se u pacijenata oboljelih od zloćudnih tumora koji redovito metastaziraju limfnim putovima i u kojih blizu primarnog tumora nalazimo maligno promijenjene limfne čvorove. Ako bi se tumor samo radikalno resecirao, otvorile bi se limfne žile, izašle bi zloćudne stanice i pojavio bi se lokalni recidiv. Limfni čvorovi kod pacijenata oboljelih od tumora važni su zbog svoje imunosne uloge te je tako postupak s regionalnim limfnim čvorom kontroverzan u humanoj i veterinarskoj onkologiji. Općenito je mišljenje da limfni čvorovi koji su

klinički zahvaćeni tumorom trebaju biti uklonjeni. Premda taj postupak neće povećati mogućnost izlječenja, smanjiti će letalitet zbog lokalne bolesti. Široka resekcija je operativni postupak liječenja pacijenata sa tumorom kod kojeg isijecamo tumor zajedno s pseudokapsulom, reaktivnom zonom i rubom nepromijenjenog tkiva(djelomična mandibulektomija). Široka resekcija indicirana je kod lokaliziranih tumora i tumora koji su maligni u manjem stupnju (FARESE I SUR, 2020.).



**Slika 5.** Ekscizijska biopsija tumora

(ljubaznošću prof. dr. sc. Dražena Vnuka)

## **8.2. Rubna i intrakapsularna resekcija**

Kod rubne resekcije ravnina resekcije ide kroz reaktivnu zonu, a tumor i njegova pseudokapsula uklone se resekcijom *enbloc*. Rubna resekcija može biti planirana ili neplanirana. Planirana rubna resekcija koristi se kada je tumorska vrsta poznata na temelju preoperativne biopsije i rezultira manjim kirurškim ranama te posljedičnim manjim poljem potrebnim za zračenje. Samim time smanjuje se morbiditet i povećava vrijeme preživljavanja. Kod neplaniranih rubnih resekcija potrebno je dodatno liječenje zračenjem. Rubna resekcija indicirana je kod benignih tumora kao što su lipomi, ali ukoliko se rubna resekcija primjeni kod malignih tumora moguće su metastaze (KARAKOUSIS, 1982.).

Intrakapsularna resekcija je uklanjanje dijela po dijela tumora unutar kapsule tumora. Ovaj postupak rabi se kod koštanih cisti te može dovesti do mikroskopskog zaostajanja tumora u rani (GRABAREVIĆ, 2002.).

## **8.3. Debulking operacija**

Redukcijske operacije su kirurški postupci koji se temelje na pretpostavci da će se uklanjanjem glavnine tumora (debulking) uz citostatike i/ili zračenje zaustaviti ili usporiti maligna bolest. Debulking operacije su rijetko prihvatljiv odabir načina liječenja neoplastičnih bolesti zbog brzog obnavljanja tumora, a prisutnost makroskopskih opterećenja tumora čini dodatne terapije manje učinkovitim (GILSON, 1998.).

## 9. MULTIMODALNA TERAPIJA

Ključ uspjeha za učinkovito upravljanje karcinomima u životinja, danas i u budućnosti, leži u primjeni višestrukog napada. Multimodalna terapija ne zahtijeva samo dobro razumijevanje prednosti i mana svakog korištenog modaliteta već i reakciju tumora na svaki način liječenja. Isto tako važna su nam i razumijevanja različitih specifičnih toksičnosti interakcije između tumora i odabranog liječenja (BANKS, 2012.).

Tradicionalna trilogija onkološkog arsenala čine kirurgija, radioterapija i kemoterapija koji i dalje ostaju široko prihvaćeni u borbi protiv zloćudnih bolesti koristeći kombinaciju nekih ili svih. Najbolji ishodi bit će realizirani kada se koordinirano planira multimodalna terapija. Vrlo je važno, u cijeloj ovoj priči, razviti odgovarajuću komunikaciju između kirurga-onkologa i vlasnika kućnih ljubimaca kako bi vlasnik bio upoznat sa cjelokupnim postupkom. Unaprijed planiranje kirurške i radioterapije smanjuje na najmanju moguću mjeru kirurški morbiditet i minimalizira ozljedu tkiva zračenjem dok pospješuje učinkovitost modaliteta. Kirurgija ostaje glavni oslonac u liječenju mnogih vrsta raka kod kućnih ljubimaca. Specifično znanje iz ovog područja kao i tehnička sposobnost važna su vještina koje kirurg-onkolog mora posjedovati prilikom pristupa onkološkim pacijentima (BANKS, 2012.).

Radioterapija omogućuje veći opseg i izbor terapije u mnogim slučajevima. Oralni tumori, tumori mozga, mastocitomi i sarkomi samo su neki od tumora liječenih na ovaj način. Radioterapiju možemo raditi prije, za vrijeme ili poslije kirurške intervencije. Kirurškom operacijom ne možemo odstraniti cijeli tumor, ali ga možemo ograničiti na mikroskopsku bolest, a zatim nakon toga radioterapijom liječimo rezidualnu bolest i sprječavamo razvoj metastaza. Prije početka zračenja potrebno je znati veličinu, anatomsku poziciju i proširenost tumorske mase (BLACKWOOD I DOBSON, 1996.).

Radioterapija ima ljekovitu i palijativnu namjenu, odnosno pružiti sveobuhvatnu skrb pacijentu sa neizlječivom bolesti, ali radioterapija bez kirurškog odstranjivanja tumora nije učinkovita u terapiji tumora. Kombinacijom citoreduktivne kirurgije i letalnih učinaka zračenja velik broj invazivnih tumora može biti stavljen pod kontrolu. Poznat je učinak radioterapije na cijeljenje kirurške rane. Prijeoperacijska radioterapija nije uobičajena u veterinarskoj medicini dok



poslijeoperacijska radioterapija nema rizičnih utjecaja na prethodno ozračeno tkivo. Međutim, postoje oprečna razmišljanja o završetku kirurškog odstranjivanja i početka radioterapije. Prema istraživanja, radioterapija nije imala utjecaj na cijeljenje kada je započela u prvom tjednu od operacije. Iznimka su slučajevi gdje na zaraščivanje rane mogu utjecati infekcija, ishemija tkiva ili hipoproteinemija. Prijeoperacijska radioterapija, koja nije učestala u veterinarskoj medicini, korisna je zbog manjeg polja koje će se ozračiti te smanjene veličine reza. Poslijeoperacijska radioterapija dopušta kirurgu preciznije određivanje širine tumora, ali može doći, zbog kirurške manipulacije, do tkivne hipoksije ili smanjene osjetljivosti tumorskih stanica na zračenje (MCLEOD I THRALL, 1989.).

Kemoterapija je učinkovita metoda koja se može koristiti neoadjuvantno, odnosno u vidu smanjenja primarnog tumora prije faze kirurškog zahvata. Ovo je prikladno za kožne i potkožne tumore poput mastocitoma ili hemangiosarkoma. Važno je uskladiti aplikaciju kemoterapeutika da se najniža koncentracija neutrofilnih granulocita ne javi u isto vrijeme kad i kirurška operacija. Kemoterapija također može produžiti život postoperativno rješavanjem sistemskih metastaza. U veterinarskoj medicini većina kemoterapeutika aplicira se poslije operacije, kada su dijagnoza i širina tumora poznati (GRABAREVIĆ, 2002.).

Imunoterapija u liječenju tumora uključuje stimulaciju i ublažavanje pacijentova imunskog sustava s ciljem oštećenja ili uništenja tumorskih stanica. Istraživanja su pokazala da domaćinov obrambeni sustav može biti oslabljen rastom tumora. Neki tumori mogu izbjeći imunosni napad specifičnom ili nespecifičnom imunosupresijom domaćina i promijeniti imunosni status u korist pacijenta. Imunosupresija nastaje zbog inhibitornog djelovanja tumorskih antigena i samog rasta tumora, a nestaje kirurškim uklanjanjem tumora i povećava pacijentovu imunokompetenciju (GRABAREVIĆ, 2002.).

## 10. MARGINE

Kirurške margine treba odrediti na temelju vrste, stupnja, ako je prikladno (npr. Tumor mastocita) biološkog ponašanja i anatomskog mjesta tumora i barijere koju pruža okolno tkivo. Precizne smjernice za odgovarajuće margine tumora nisu definirane za većinu vrsta tumora. Većina kirurga koristi unaprijed određene udaljenosti ovisno o vrsti tumora, ali postoje dokazi da veličina tumora također utječe na opseg mikroskopskog proširenja tumora, s tim što veći tumori istog histološkog tipa imaju veće mikroskopsko proširenje i stoga zahtijevaju veće rubove od manjih tumora (DERNELL I WITHROW, 1998.).

Margine su trodimenzionalne, pa se prilikom planiranja resekcija moraju uzeti u obzir bočne i duboke margine. Bočni rub određen je tipom tumora i biološkim ponašanjem. Primjerice, bočni rubovi od 1 cm preporučuju se za benigne tumore i većinu malignih karcinoma, dok su za sarkome mekih tkiva potrebni bočni rubovi od 3 cm. Bočni i duboki rubovi trebali bi biti veći ako je tumor invazivan, ponavlja se ili je upaljen. Vezivna tkiva, kao i mišići i kosti, otporni su na neoplastičnu invaziju i pružaju dobru prirodnu tkivnu barijeru. Stoga bi duboke margine trebale uključivati najmanje jednu fascijalnu ravninu (WITHROW, 2001.).

Precizne smjernice za odgovarajuće margine tumora nisu definirane za većinu vrsta tumora. Većina kirurga koristi unaprijed određene udaljenosti ovisno o vrsti tumora, ali postoje dokazi da veličina tumora također utječe na opseg mikroskopskog širenja tumora, s tim što veći tumori istog histološkog tipa imaju veće mikroskopsko proširenje i stoga zahtijevaju veće rubove od manjih tumora (CHOO I SUR., 2005.).

Patolozi istražuju histološke karakteristike margina tumora kako bi utvrdili odsutnost ili prisutnost neoplastičnih stanica. Patologu trebamo detaljno opisati položaj tumora i zamoliti da ustanovi je li ekscizija bila potpuna histološkim pregledavanjem kirurških rubova. Ako rub uzorka tumora sadržava tumorske stanice, označavamo ga kao kontaminirani i uputna je dodatna terapija. Metode koje se rabe kod procjena rubova rane jesu tehnika sekcije, označavanje šavovima i bojenje. Označavanje šavovima daje patologu informacije o položaju tumora na pacijentu i označava rubove koji se moraju pažljivije pogledat. Šav se mora ukloniti prije početka operativnih radnji na uzorku, što kod operatera može uzrokovati gubitak orijentacije i posljedičnog

nepreciznog mikroskopskog pregleda ruba (WICK I MILLS, 2002.). Procjena margina može se olakšati upotrebom boja ili učvršćivanjem tumora u njegovim realnim dimenzijama. Poželjno je obojiti nefiksirano tkivo jer boje se više šire i sporije suše na fiksiranom tkivu. Modrilo i indijska tinta najčešće su upotrebljavane boje. Tinta (boja) se zadržava tijekom obrade tkiva i olakšava patologu precizno određivanje margina (DERNELL I WITHROW, 1998.).

Treba voditi računa da ne obojimo tkivo koje se ne nalazi na reznom rubu jer patolog vidi obojene stanice blizu boje i može pogrešno utvrditi nepotpunu kiruršku eksciziju. Uzorak se treba osušiti prije fiksacije u formalinu 5 do 20 minuta (WITHROW, 2001.). Rizik od lokalnog recidiva nije u potpunosti eliminiran čak ni s histološkim dokazima potpune resekcije tumora, jer patolozi mogu pregledati samo reprezentativni uzorak, a ne i cijelu marginu tkiva (POWERS, 2001.).



**Slika 6.** Preoperativno označavanje margina

(Izvor: BANKS, T. A., 2012.)

## 11. REKONSTRUKCIJA RANE

Rekonstruktivni postupci koji se provode istodobno s resekcijom tumora je nužno odraditi što sterilnije kako ne bi došlo do posljedičnog rasijavanja tumorskih stanica. Instrumente, kirurške rukavice i krpe treba zamijeniti novim kako bi se rizik sveo na minimum (SODERSTROM I GILSON, 1995.). Prije potpunog zatvaranja rana treba se napraviti histopatološku analizu kako bi se otkrilo je li tumor u potpunosti resektiran, ako nije, tada je potrebna daljnja resekcija. Kod zatvaranja rane nakon ekscizije tumora treba se pridržavati načela rekonstruktivne kirurgije. Zatvaranje rane se treba izvršiti bez napetosti kako bi se izbjegla dehiscencija rane. Tkiva koja se rabe prilikom zatvaranja rana moraju imati dobar krvni optok. Kožu trebamo duboko podminirati do kožne muskulature da očuvamo dermalni i subdermalni kapilarni splet. Mrtve prostore treba zatvoriti šivanjem ili postavljanjem drenova, ali se mora paziti da područje na koje se postavlja dren nije kontaminirano tumorskim stanicama (GRABAREVIĆ, 2002.).



**Slika 7.** Rekonstrukcija rane

(Izvor: BANKS, T. A., 2012.)

## 12. POSTOPERATIVNI TIJEK

U neposrednom postoperativnom razdoblju, onkološki pacijenti se trebaju nadzirati zbog anestetskih i kirurških komplikacija specifičnih za provedeni postupak. Vrsta, put i trajanje analgezije određuju se agresivnošću kirurškog postupka. Po potrebi, treba započeti sa enteralnom ili parenteralnom prehranom kako bi životinju doveli u energetska ravnotežu i ubrzali proces zaraštavanja. Postupci u kirurškoj onkologiji često su posljedica boli za vrijeme operacije, obilnim izrezivanjem tkiva te shodno tome, gubitkom krvi. U principu, uklanjanje izvora boli ili otklanjanjem paraneoplastičnog sindroma smanjujemo stres uzrokovan tumorom. Uklanjanjem izvora boli i stresa, pažnju treba posvetiti i fiziološkim parametrima. Kod pacijenata s kirurškim uzrokovanim dijabetesom treba pratiti glukozu u krvi i shodno tome pravovremeno primijeniti inzulinsku terapiju dok pacijenti s tumorom štitnjače zahtijevaju produženo liječenje hormonima štitnjače (GILSON I STONE, 1990.).

Komplikacije koje se mogu pojaviti kod onkoloških pacijenata jesu: infekcija, dehiscencija rane, imunosupresija, recidiv tumora i metastaziranje. Nemogućnost zaraštavanja tkiva u normalnim uvjetima kao i nazočnost tumora na rubovima uzrok su infekciji i dehiscenciji, a češće su to ishemija, samoozljeđivanje ili kontaminacija urinom i fecesom. Imunosupresija se dovodi u vezu s upotrebom kemoterapeutika i transfuzije krvi. Nakon oporavka od operacije, važne su redovite kontrole kako bi se lokalno vraćanje tumora i udaljene metastaze mogle ranije detektirati i uspješno liječiti. Intervali između ponovljenih pregleda i dijagnostičkih testova, koji će se provesti na pregledu, ovise o vrsti tumora, kliničkoj fazi i trenutnom liječenju (LIPTAK, 2009.).

Općenito, onkološkog pacijenta treba pregledavati mjesečno u prva 3 mjeseca, zatim kvartalno 12 mjeseci, a nakon toga svakih 6 do 12 mjeseci. U svim slučajevima treba uzeti detaljnu anamnezu, napraviti klinički pregled, osobito pregled mjesta gdje izveden kirurški zahvat te palpacija regionalnih limfnih čvorova. Procjenu metastaza najčešće evaluiramo rendgenskim snimkom prsnog koša, ultrazvukom abdomena i laboratorijskom pretragom jetrenih i bubrežnih funkcija. Na kraju, podaci dobiveni razudbom pacijenta uginulih od tumora ili eutanaziranih pacijenata daju nam saznanja o biološkom ponašanju tumora i učinkovitosti različitih kirurških postupaka (GRABAREVIĆ, 2002.).

### 13. ZAKLJUČAK

Vlasnici u današnje vrijeme nastoje poboljšati brigu i osigurati najbolje moguće uvjete za svoje kućne ljubimce. U posljednje vrijeme veterinarska onkologija postaje sve značajnija u veterinarskoj medicini, a tomu pridonosi i kirurška onkologija. Novi operativni postupci rabe se u operacijama tumora koji su prije smatrani neperspektivni. Prije su se tumori, koji su se nalazili na glavi ili zdjelici, smatrali neoperabilnim. Postupci kao maksilektomija, mandibulektomija ili orbitektomija se uspješno upotrebljavaju kojima se odstrani većina tumora glave s minimalnim letalitetom i dobrim funkcionalnim rezultatima. S dodatnim usavršavanjem u rekonstruktivnim postupcima, te napretku u mikrovaskularnoj kirurgiji i razvoju novih protetičkih implantata prilagođenih veterinarskim pacijentima, buduća primjena kirurške onkologije u veterinarskoj medicini nema granice. Uz same zahvate, zadaća onkološkog kirurga je da životinji osigura što manju patnju prilikom operativnih zahvata korištenjem analgetika koji predstavljaju značajan faktor uspjeha liječenja. Bol je stresor koji može ugroziti oporavak pacijenta te ga posljedično prolongirati. Na kraju treba istaknuti da liječenje tumora u veterinarskoj medicini ne pripada samo kirurzima. Dok kirurzi konstantno razvijaju nove učinkovitije i manje traumatske tehnike za liječenje tumora zahtijevaju stručnjake raznih specijalnosti kao što su internisti, patolozi, farmakolozi i drugi. Kirurzi moraju poznavati biološko ponašanje tumora zahvaljujući novijim i proširenim indikacijama za primjenu kirurgije u terapiji. Odgovarajuće obavljanje dijagnostičkog i terapijskog plana za svaku neoplazmu mora obuhvaćati sveobuhvatni prijeoperacijski, operacijski i poslijeoperacijski pregled.

## 14. LITERATURA

1. ACTOR, J. K. (2019): Cancer Immunology. Introductory Immunology, Pp: 123–131.
2. ARGYLE, D. J., C. KHANNA, N. GIANCRISTOFARO (2020): Tumor Biology and Metastasis. Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, Pp 36–60.
3. BANKS, T. A. (2012): Multimodal therapy. Veterinary surgical oncology. First edition. Edited by Simon T. Kudnig, Bernard Seguin. Pp: 15-33.
4. BLACKWOOD, L., J. M. DOBSON (1996.): Radiotherapy of oral malignant melanomas in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 209:98.
5. BOSTON, S., R. A. HENDERSON (2014): Role of Surgery in Multimodal Cancer Therapy for Small Animals. Vet. Clin. of North Am.: Small Anim. Pract., 44(5), Pp 855–870.
6. CHOUDHURI, S., K. ARVIDSON, R. CHANDERBHAN (2007): Carcinogenesis: mechanisms and models. Veterinary Toxicology, Pp 343–359.
7. CHOO R., T. WOO, D. ASSAAD, O. ANTONYSHYN, E. A. BARNES, D. MCKENZIE, J. FIALKOV, D. BREEN, A. MAMEDOV (2005): What is the microscopic tumor extent beyond clinically delineated gross tumor boundary in nonmelanoma skin cancers? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 62, Pp 1096-1099.
8. DERNELL, W. S., S. J. WITHROW (1998): Preoperative patient planning and margin evaluation. Clin. Tech. Small Anim. Pract. 13, Pp 17-21.
9. DERYCKE, L. M. J. H., J. J. VAN BREE, P. J. M. SIMOENS (1999): Ultrasound guided tissue - core biopsy of liver, spleen and kidney in normal dogs. Vet. Radiol. Ultrasoun. 40, Pp 294 – 299.
10. DUNNING, D. (2003): Surgical wound infection and the use of antimicrobials. In: Slatter D, ed. Textbook of Small Animal Surgery. 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, Pp 113-122.
11. EICH C. S., J. G. WHITEHAIR, S. D. MOROFF, L. A. HEEB (2000): The accuracy of intraoperative cytopathological diagnosis compared with conventional histopathological diagnosis. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 36, Pp 16 – 18.
12. ERHART, N., S. J. WITHROW, S. M. LARUE (1997): Tumor biopsy principles and techniques in small animal surgery. Baltimore, Williams & Wilkins; Pp 63-71.

13. FARESE, J. P., J. M. LIPTAK, S. J. WITHROW (2020): Surgical Oncology. Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, Pp 164–173.
14. GILSON, S. D. (1995): Clinical management of the regional lymph node. *Vet. Clin. N. Am. - Small* 24, Pp 149 – 167.
15. GILSON, S. D. (1998): Principles of Surgery for Cancer Palliation and Treatment of Metastases. In Murtaugh R., J: *Clin. Tech. in Small Anim. Pract.*, W.B. Saunders, Pp 65- 69.
16. GILSON, S. D., E. A. STONE (1990.): Principles of oncologic surgery. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 12, Pp: 827-838.
17. GOODISON S., V. URQUIDI, D. TARIN (1999): CD44 cell adhesion molecule. *Mol. Pathol.* 52, Pp 189 – 196.
18. GRABAREVIĆ Ž., (2002): *Veterinarska onkologija*, Zagreb: DSK-FALCO. Pp. 26-28.
19. HAHN, K. A., S. P. MESSONNIER (2002): Getting a Diagnosis. *Veterinary Oncology*, Pp 7-63.
20. HARRIS, A. L., D. GENERALI (2014): Inhibitors of Tumor Angiogenesis. *Cancer Drug Design and Discovery*, Pp 275–317.
21. HOPPE-SEYLER, F., K. BUTZ (1994): Tumor suppressor genes in molecular medicine. *J. Mol. Med.* 72, Pp 619 – 630.
22. HOSKINS, J. (2004): Cancer and Therapeutics. *Geriatrics & Gerontology of the Dog and Cat*, Pp 59–70.
23. KARAKOUSIS C. P. (1982): Principles of surgical dissection. *J. Surg. Oncol.* 21, 205-206.
24. KIMBERLY, M. N., M. ERIN, B. KUSEWITT, D. F. KUSEWITT (2017): Neoplasia and Tumor Biology. U: *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 6th Edition, Ur. James F. Zachary; Elsevier, Pp 286-321.
25. KRALJ, D. (2017): Prikaz klinički značajnijih zloćudnih tumora kod pasa, Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet
26. KUFEL, D. W., R. E. POLLOCK, R. R. WEICHSELBAUM, R. C. BAST, T. S. GANSLER, J. F. HOLLAND, E. FREI (2003): *Cancer medicine: tumor structure and tumor stroma generation*. 6th ed.



27. LAMBERT, L. A., D. H. LAMBERT, K. KEYOMARSI (2009): Understanding the biology of cancer. Pardee and Stein's The Biology and Treatment of Cancer: Understanding Cancer, Pp 103-122.
28. LIPTAK, J. M., L. J. FORREST (2007): Soft tissue sarcomas. In Small Animal Clinical Oncology, 4th edition, pp. 425 – 454. Stephen Withrow and, David Vail, editors. Philadelphia : Saunders.
29. LIPTAK, J. M. (2009): The Principles of Surgical Oncology: Surgery and Multimodality Therapy. *Compend. Contin. Educ. Vet.* 31(9), Pp 1-14.
30. LODISH, H., A. BERK, S. L. ZIPURKSY, P. MATSUDAIRA, D. BALTIMORE, J. DARNELL (2000): Molecular Cell Biology. Proto Oncogenes and Tumor-Suppressor Genes. 4th edition, New York: W.H. Freeman.
31. MARSHALL C. J. (1991): Tumor suppressor genes. *Cell* 64, Pp 313 – 326.
32. MCENTEE, M. C. (2006): Veterinary radiation therapy: review and current state of the art. *J. Amer. Anim. Hosp. Assoc.* 42, Pp 94 – 109.
33. MCLEOD, D. A., D. E. THRALL (1989): The combination of surgery and radiation in the treatment. *Vet. Surg.*,18, Pp 1-6.
34. MCGUIRE, D. B. (2004): Occurrence of cancer pain. *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.* 32, Pp 51-56.
35. MOORE, L. E. (2003): The advantages and disadvantages of endoscopy. *Clin. Tech. Small. An. P.* 18, Pp 250 – 253.
36. NYLAND, T. G., S. T. WALLACK, E. R. WISNER (2002): Needle – tract implantation following US - guided fine - needle aspiration biopsy of transitional cell carcinoma of the bladder, urethra, and prostate. *Vet. Radiol. Ultrasoun.* 43, Pp 50 – 53.
37. OGILVIE, G. K. (1998): Interventional nutrition for the cancer patient. *Clin. Tech. Small. An. P.* 13, Pp 224 – 231.
38. OWENS, L. N. (1980): Classification of Tumors in Domestic Animals, 1st ed. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
39. PELOSOF, L. C., D. E. GERBER, (2010): Paraneoplastic syndromes; an approach to diagnosis and treatment. *Mayo. Clin. Proc.* 85, Pp 838. - 854.
40. POWERS, B. E. (2001): The pathology of neoplasia In: Withrow S. J., MacEwen E.G., eds. *Small Animal Clinical Oncology.* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; Pp 4-17.

41. REDMOND, E. M., C. LALLY, P. A. CAHILL (2017): Common Pathways in Cancer, Tumor Angiogenesis and Vascular Disease. *Cardio-Oncology*, Pp 35–53.
42. SEGUIN, B., D. E. MCDONALD, M. S. KENT, P. J. WALSH, A. P. THEON (2005): Tolerance of cutaneous or mucosal flaps placed into a radiation therapy field in dogs. *Vet. Surg.* 34, Pp 214 – 222.
43. SODERSTORM, M. J., GISLON S. D. (1995): Principles of surgical oncology. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 25, Pp 97-110.
44. STANCLIFT, R. M., S.D. GILSON (2008): Evaluation of neoadjuvant prednisone administration and surgical excision in treatment of cutaneous mast cell tumors in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 232, Pp 53– 62.
45. VAIL, D. M., D. H. THAMM, J. M. LIPTAK (2020): The Etiology of Cancer. *Withrow and MacEwen’s Small Animal Clinical Oncology*, Pp 1–35.
46. WICK M. R., S. E. MILLS (2002): Evaluation of surgical margins in anatomic pathology: technical, conceptual, and clinical considerations. *Semin. Diagn. Pathol.* 19, Pp 207-218.
47. WITHROW S. J. (2001): Biopsy principles. In: Withrow S. J., MacEwen E. G., eds. *Small Animal Clinical Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; Pp 63-69.
48. WITHROW S. J. (2001): Surgical oncology. In: Withrow S. J., MacEwen E. G., eds. *Small Animal Clinical Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; Pp 70-76.
49. WITHROW, S. J., D. M. VAIL, L. R. PAGE (2012): Why Worry About Cancer in Companion Animals? In: *Small Animal Clinical Oncology (Withrow & MacEwen’s)*, Saunders Elsevier, St. Louis, Pp 15.

## 15. SAŽETAK

### Mazić, M.: Principi veterinarske kirurške onkologije

Danas su tumori jedan od najvažnijih uzroka smrti u životinja. Dugi niz godina kirurška ekscizija tumora u životinja bila je jedina tehnika liječenja. U današnje vrijeme onkološki kirurzi moraju objektivno sagledati sve modalitete liječenja onkoloških pacijenata te razmotriti indikacije i kontraindikacije kirurškog postupka. Napredak u dijagnostičkim metodama, anesteziologiji, potpornoj terapiji, edukaciji kirurga, kao i u multidisciplinarnom pristupu liječenja onkoloških pacijenata, doveli su do ohrabrujućih rezultata. Novija saznanja u molekularnoj biologiji tumora, imunologiji i virusologiji ulijevaju nadu u razrješavanju nepoznatih čimbenika bitnih za liječenje oboljelih od tumora. Dok kirurzi konstantno razvijaju nove učinkovite i manje traumatske tehnike za liječenje tumora, kompletan postupak liječenja tumora zahtijeva stručnjake raznih specijalnosti. Multidisciplinarni pristup potencira prednost terapije i postotak izlječenja, dok smanjuje na najmanju moguću mjeru popratne učinke. Uspješno liječenje tumora zahtijeva pozitivan stav, otvoreno i kreativno razmišljanje te mogućnost kombiniranja različitih vrsta liječenja. Tendencija današnjeg liječenja onkoloških pacijenata kreće se prema manje radikalnim kirurškim postupcima kombiniranih s kemoterapijom, radioterapijom, imunoterapijom i drugim postupcima. Onkološka kirurgija u korelaciji s drugim metodama liječenja pacijenata s tumorom, budućnost je liječenja u veterinarskoj medicini.

**Ključne riječi:** tumor, kirurška onkologija, liječenje pacijenata, multidisciplinarni pristup

## **16. SUMMARY**

### **Mazić, M.: Principles of veterinary surgical oncology**

Today, tumors are one of the most important causes of death in animals. For many years, surgical excision of tumors in animals was the only treatment technique. Nowadays, oncology surgeons must objectively consider all modalities of treatment of oncology patients and consider the indications and contraindications of the surgical procedure. Advances in diagnostic methods, anesthesiology, supportive therapy, surgeon education, as well as in the multidisciplinary approach to the treatment of oncology patients, have led to encouraging results. Recent findings in tumor molecular biology, immunology, and virology instill hope in resolving unknown factors relevant to the treatment of tumor patients. While surgeons are constantly developing new effective and less traumatic techniques for treating tumors, the complete procedure of treating tumors requires specialists of various specialties. A multidisciplinary approach to the potential advantage of therapy and the cure rate, while minimizing the side effects. Successful treatment of tumors requires a positive attitude, open and creative thinking and the ability to combine different types of treatment. The trend of today's treatment of oncology patients is moving towards less radical surgical procedures combined with chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy and other procedures. Oncological surgery, in correlation with other methods of treating patients with tumors, is the future of treatment in veterinary medicine.

**Keywords:** tumor, surgical oncology, patient treatment, multidisciplinary approach

## 17. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 31. svibnja 1995. u Rijeci. Nakon završene osnovne škole „Nikola Tesla“ upisujem srednju Medicinsku školu, smjer veterinarski tehničar gdje sam maturirao 2014. godine. Iste te godine upisujem Veterinarski fakultet Univerziteta u Sarajevu. Nakon završene prve godine studija u Sarajevu, prebacujem se na Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Prisustvovao sam na 1. znanstvenom skupu o gmazovima „Reptilia“ 2018. godine u Zagrebu, 14th „Small Animal Veterinary Symposium“ 2018. godine u Beogradu. Također sam sudjelovao kao volonter u organizaciji 15th „European Poultry Conference“ 2018. godine u Dubrovniku. Sudjelovao sam u izboru za Studentski zbor kao predsjednik izbornog povjerenstva. U akademskoj godini 2020/2021 bio sam demonstrator na kolegiju „Bolesti peradi“ te volonter na njihovoj klinici. Aktivan sam član Udruge studenata veterinarske medicine. Tijekom studija sam aktivno sudjelovao na sportskim susretima biomedicinskih fakulteta – „Humanijada“.