

Tumori središnjeg živčanog sustava u pasa

Šmic, Mateja

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:178:863839>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

VETERINARSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ

VETERINARSKA MEDICINA

Mateja Šmic

Tumori središnjeg živčanog sustava u pasa

Zagreb, 2024.

Ime i prezime studenta: Mateja Šmic

Naziv odjela, zavoda ili klinike: Zavod za veterinarsku patologiju Veterinarskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu

Predstojnik Zavoda za veterinarsku patologiju:

izv. prof. dr. sc. Ivan-Conrado Šoštarić-Zuckermann, DECVP

Mentorica:

doc. dr. sc. Lidija Medven Zagradišnik

Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. prof. dr. sc. Andrea Gudan Kurilj, DECVP

2. dr. sc. Dunja Vlahović

3. doc. dr. sc. Lidija Medven Zagradišnik

4. izv. prof. dr. sc. Ivan-Conrado Šoštarić-Zuckermann, DECVP (zamjena)

Rad sadržava 79 stranica, 0 slika, 0 tablica, 87 literaturnih navoda.

Zahvale

Ponajviše zahvaljujem svojoj majci i sestri na pruženoj podršci i razumijevanju tijekom trajanja mog čitavog akademskog obrazovanja.

Zahvaljujem se i ostatku obitelji, svojim cijenjenim prijateljima te kolegama na bodrenju na mome putu do stjecanja diplome.

Također, srdačno se zahvaljujem mentorici dr. sc. Lidiji Medven Zagradišnik na značajnim savjetima te iskazanoj ljubaznosti i spremnosti za pomoć u svakom trenutku prilikom izrade ovog diplomskog rada. Zahvaljujem i ostalim profesorima i zaposlenicima Zavoda za veterinarsku patologiju koji su tijekom trajanja studija pridonijeli mom zanimanju i interesu za područje veterinarske patologije.

Popis korištenih kratica

ACTH- adrenokortikotropni hormon, engl. *Adrenocorticotropic Hormone*

AgNOR- engl. *Argyrophilic Nucleolar Organizing Region*

CD18- integrinski beta lanac-2, engl. *Integrin Beta Chain-2*

CD31- engl. *Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1*

CD34- engl. *Hematopoietic Progenitor Cell Antigen CD34*

CD68- engl. *Cluster of Differentiation 68*

CD99- engl. *Cluster of Differentiation 99*

CEV- Cresyl-echt-violet bojilo

CGA- kromogranin A, engl. *Chromogranin A*

c-KIT- tirozin protein kinazni Kit onkogen, engl. *Tyrosine-protein Kinase Kit oncogene*

CPCA- karcinom koroidnog pleksusa, engl. *Choroid Plexus Carcinoma*

CPP- papilom koroidnog pleksusa, engl. *Choroid Plexus Papilloma*

CPT- tumor koroidnog pleksusa, engl. *Choroid Plexus Tumor*

CT-kompjutorizirana tomografija, engl. *Computed Tomography*

DCX- dvostruki kortin, engl. *Doublecortin*

EGF- epidermalni faktor rasta, engl. *Epidermal Growth Factor*

EMA-antigen epitelne membrane, engl. *Epithelial Membrane Antigen*

ER α - estrogenski receptor α , engl. *Estrogen Receptor Alpha*

FFPE- fiksirano formalinom, uklopljeno u parafin, engl. *Formalin-Fixed Paraffin-Embedded*

FLAIR- engl. *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*

GCT- tumori zrnatih stanica, engl. *Granular Cell Tumors*

GFAP-glijalni fibrilarni kiseli protein, engl. *Glial Fibrillary Acidic Protein*

HE- hematoksin eozin bojilo

HPF- vidno polje velikog povećanja mikroskopa, engl. *High Power Field*

IBA1- ionizirana adapterska molekula za vezanje kalcija, engl. *Ionized calcium-Binding Adaptor Molecule 1*

IGFBP2- engl. *Insulin Like Growth Factor Binding Protein 2*

IHC- imunohistokemija, engl. *Immunohistochemistry*

Ki-67- proliferacijski marker Kiel 67, engl. *Marker of Proliferation Kiel 67*

MAP-2-protein povezan s mikrotubulima 2, engl. *Microtubule Associated Protein 2*

MIB-1- engl. *MIB E3 Ubiquitin Protein Ligase 1*

MRI- magnetska rezonanca, engl. *Magnetic Resonance Imaging*

N-CAM- adhezijska molekula neuralnih stanica, engl. *Neural Cell Adhesion Molecule*

NeuN- marker jezgara svih neurona neuronske jezgre, engl. *Neuronal Nuclei*

NSE- neuron-specifična enolaza, engl. *Neuron-Specific Enolase*

OCT4- engl. *Octamer-Binding Transcription Factor 4*

Olig2- oligodendrocitni transkripcijski faktor 2, engl. *Oligodendrocyte Transcription Factor 2*

PAS- engl. *Periodic Acid-Schiff stain*

PCNA- jezgrin antigen proliferirajućih stanica, engl. *Proliferating Cell Nuclear Antigen*

PDGF- faktor rasta porijeklom od trombocita, engl. *Platelet-Derived Growth Factor*

PDGFR α - receptor alfa faktora rasta porijeklom od trombocita, engl. *Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha*

PDGFR β - receptor beta faktora rasta porijeklom od trombocita, engl. *Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta*

PI- indeks proliferacije, engl. *Proliferative Index*

PNL2- engl. *Melanoma Marker Antibody*

PR- progesteronski receptor, engl. *Progesterone Receptor*

PTAH- hematoksilin fosfotungstične kiseline bojilo, engl. *Phosphotungstic Acid Haematoxylin*

SEGA- subependimski astrocitom divovskih stanica, engl. *Subependymal Giant Cell Astrocytoma*

SMA- aktin glatkih mišića, engl. *Smooth Muscle Actin*

SMI 31- fosforilirani neurofilamenti, engl. *Phosphorylated Neurofilaments*

SNP- jednonukleotidni polimorfizam, engl. *Single Nucleotide Polymorphism*

SOX-10- transkripcijski faktor SOX-10, engl. *SRY-Box Transcription Factor 10*

SYN-sinaptofizin, engl. *Synaptophysin*

SŽS- središnji živčani sustav

TEM- transmisijski elektronski mikroskop, engl. *Transmission Electron Microscope*

TNF- faktor nekroze tumora, engl. *Tumor Necrosis Factor*

TTR-transtiretin, engl. *Transthyretin*

VEGF- faktor rasta vaskularnog endotela, engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*

WHO- Svjetska zdravstvena organizacija, engl. *World Health Organisation*

WT-1- engl. *Wilms tumour gene-1*

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA	2
2.1. KLINIČKE KARAKTERISTIKE MOŽDANIH TUMORA	2
2.2. PRIMARNI TUMORI SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA.....	3
2.2.1. ASTROCITOM	3
2.2.1.1. Osnovna obilježja, klasifikacija i podtipovi astrocitoma	3
2.2.1.2. Definicija, učestalost i lokacija astrocitoma	5
2.2.1.3. Makroskopska obilježja astrocitoma.....	6
2.2.1.4. Histološka i imunohistokemijska obilježja astrocitoma.....	7
2.2.2. OSTALE NEKLASIFICIRANE GLIJALNE NEOPLAZME.....	11
2.2.3. OLIGODENDROGLIOM.....	12
2.2.3.1. Definicija, učestalost i lokacija oligodendroglioma	12
2.2.3.2. Makroskopska obilježja oligodendroglioma	13
2.2.3.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja oligodendroglioma	13
2.2.3.4. Oligodendrogliom-diferencijalne dijagnoze.....	16
2.2.4. OLIGOASTROCITOM (MIJEŠANI GLIOM).....	17
2.2.4.1. Definicija, učestalost i lokacija oligoastrocitoma	17
2.2.4.2. Makroskopska obilježja oligoastrocitoma.....	17
2.2.4.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja oligoastrocitoma.....	18
2.2.4.4. Oligoastrocitom-diferencijalne dijagnoze	19
2.2.5. EPENDIMSKI TUMORI (EPENDIMOMI).....	20
2.2.5.1. Definicija, učestalost i lokacija ependimoma	20

2.2.5.2. Makroskopska obilježja ependimoma.....	20
2.2.5.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja ependimoma.....	21
2.2.5.4. Ependimomi-diferencijalne dijagnoze	22
2.2.6. TUMORI KOROIDNOG PLEKSUSA	24
2.2.6.1. Definicija, učestalost i lokacija tumora koroidnog pleksusa	24
2.2.6.2. Makroskopska obilježja tumora koroidnog pleksusa.....	25
2.2.6.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja tumora koroidnog pleksusa	25
2.2.6.4. Tumori koroidnog pleksusa-diferencijalne dijagnoze.....	27
2.2.7. NEURALNI I MIJEŠANI NEURO-GLIJALNI TUMORI	28
2.2.7.1. GANGLIOGLIOM I GANGLIOCITOM	28
2.2.7.1.1. Definicija, učestalost i lokacija ganglioglioma i gangliocitoma.....	28
2.2.7.1.2. Makroskopska obilježja ganglioglioma i gangliocitoma	28
2.2.7.1.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja ganglioglioma i gangliocitoma	29
2.2.7.2. CENTRALNI I EKSTRAVENTRIKULARNI NEUROCI TOM	31
2.2.7.2.1. Definicija, učestalost i lokacija centralnog i ekstraventricularnog neurocitoma.....	31
2.2.7.2.2. Makroskopska obilježja centralnog i ekstraventricularnog neurocitoma	31
2.2.7.2.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja centralnog i ekstraventricularnog neurocitoma.....	32
2.2.7.2.4. Centralni i ekstraventricularni neurocitom-diferencijalne dijagnoze	33
2.2.7.3. SPINALNI PARAGANGLIOM.....	34
2.2.7.3.1. Definicija, učestalost i lokacija spinalnog paraganglioma	34
2.2.7.3.2. Makroskopska obilježja spinalnog paraganglioma	34
2.2.7.3.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja spinalnog paraganglioma	35
2.2.8. EMBRIONALNI TUMORI: PRIMITIVNI NEUROEKTODERMALNI TUMORI	36

2.2.8.1. MEDULOBLASTOM.....	36
2.2.8.1.1. Definicija, učestalost i lokacija meduloblastoma	36
2.2.8.1.2. Makroskopska obilježja meduloblastoma	36
2.2.8.1.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja meduloblastoma	37
2.2.8.2. NEUROBLASTOM I GANGLIONEUROBLASTOM	38
2.2.8.2.1. Definicija, učestalost i lokacija središnjeg neuroblastoma i ganglioneuroblastoma.....	38
2.2.8.2.2. Makroskopska obilježja središnjeg neuroblastoma i ganglioneuroblastoma	39
2.2.8.2.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja središnjeg neuroblastoma i ganglioneuroblastoma.....	39
2.2.8.3. MEDULOEPITELIOM.....	40
2.2.8.4. EPENDIMOBLASTOM	40
2.2.9. EKTOPIČNI NEFROBLASTOM TORAKOLUMBALNOG DIJELA LEĐNE MOŽDINE U PASA.....	42
2.2.9.1. Definicija, učestalost i lokacija ektopičnog nefroblastoma.....	42
2.2.9.2. Makroskopska obilježja ektopičnog nefroblastoma.....	42
2.2.9.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja ektopičnog nefroblastoma	43
2.2.10. MENINGEOMI	45
2.2.10.1. Definicija, učestalost i lokacija meningeoma	45
2.2.10.2. Makroskopska obilježja meningeoma	46
2.2.10.3. Histološka obilježja i klasifikacijski sustav meningeoma.....	48
2.2.10.4. Imunohistokemijska obilježja meningeoma	53
2.2.10.5. Meningeomi-diferencijalne dijagnoze	54
2.2.11. MENINGEOANGIOMATOZA.....	55
2.2.11.1. Definicija, učestalost i lokacija meningeoangiomatoza	55
2.2.11.2. Makroskopska obilježja meningeoangiomatoza.....	55

2.2.11.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja meningeoangiomasoza.....	56
2.2.12. TUMORI ZRNATIH STANICA.....	57
2.2.12.1. Definicija, učestalost i lokacija tumora zrnatih stanica.....	57
2.2.12.2. Makroskopska obilježja tumora zrnatih stanica	57
2.2.12.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja tumora zrnatih stanica	58
3. ZAKLJUČCI.....	59
4. LITERATURA.....	60
5. SAŽETAK	67
6. SUMMARY.....	68
7. ŽIVOTOPIS.....	69

1. UVOD

Neoplazije središnjeg živčanog sustava (SŽS) u domaćih životinja primarno se javljaju u starijoj životnoj dobi. Više od 95% primarnih tumora SŽS-a kod pasa pojavljuje se kod jedinki starijih od pet godina (HIGGINS i sur., 2001.) te zahvaćaju tkivo mozga i kralježnične moždine (ZACHARY, 2022.). Primarne neoplazije živčanog sustava javljaju se relativno rijetko kod većine vrsta domaćih životinja, no iznimku predstavljaju psi čiji vlasnici sve više brinu da im odgovarajućom skrbi u značajnoj mjeri produže životni vijek. Na taj način, mnogi psi dostižu visoku životnu dob u kojoj su predisponirani za razvoj tumora SŽS-a. Ovi tumori u pasa histološki pokazuju brojne sličnosti s tumorima mozga u ljudi. Iz tog razloga, sve se veća pozornost usmjerava na njihovo proučavanje. Najčešći tipovi primarnih intrakranijalnih tumora kod pasa su meningeomi, gliomi i tumori koroidnog pleksusa (MILLER i sur., 2019.a). Spinalni tumori se klasificiraju kao ekstraduralni, intraduralni-ekstramedularni ili intramedularni (BESALTI i sur., 2016.). Ekstraduralni spinalni tumori su najčešći spinalni tumori u pasa, a uključuju primarne i sekundarne mezenhimalne tumore (osteosarkomi, fibrosarkomi i hondrosarkomi), hemangiosarkome, multiple mijelome i ostale tumore plazma stanica, liposarkome i limfosarkome (BAGLEY, 2010.). Intraduralni- ekstramedularni tumori uključuju meningeome i tumore živčane ovojnice. Meningeomi se najčešće nalaze u cervikalnom, ali i u lumbalnom području. Intramedularni tumori, koji uključuju astrocitome, oligodendrogliome, endimome i nefroblastome, nastaju iz stanica unutar parenhima leđne moždine (HUISINGA i sur., 2008.). Prisutne su određene razlike u incidenciji pojedinih tipova tumora između pasmina pa se tako preko 50% svih glioma pojavljuje kod određenih brahiocefaličnih pasmina pasa (bokseri, bostonski terijeri, engleski i francuski buldozi te engleski minijaturni španijeli). Cilj ovog diplomskog rada je objediniti podatke dosadašnjih istraživanja o patologiji i histopatologiji tumora središnjeg živčanog sustava u pasa, ali i pružiti uvid u njihovu klasifikaciju. U ovome radu opisani su najčešći primarni tumori SŽS-a te nisu obuhvaćeni tumori koji se javljaju sekundarno na mozgu i leđnoj moždini.

2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

2.1. KLINIČKE KARAKTERISTIKE MOŽDANIH TUMORA

Neoplazme SŽS-a predstavljaju mase koje svojim širenjem utječu na okolni parenhim mozga. U pasa, klinički znakovi koji upućuju na prisutnost moždanog tumora uključuju: epileptiformne napadaje, promjene u mentalnom stanju te jednostranu lokalizaciju. Navedeni klinički znakovi se većinom podudaraju s onima opisanih kod ljudi gdje gotovo 50% pacijenata razvija epileptiformne napadaje. Neoplazme koje su agresivnijeg biološkog ponašanja rezultiraju infiltracijom te destrukcijom moždanog parenhima s posljedičnim razvojem nekroza, edema, krvarenja te upala što dodatno pogoršava kliničku sliku. Kliničke posljedice koje će prouzročiti tumori SŽS-a ovisio njihovoj lokaciji, veličini kao i prisutnim peritumorskim i intratumorskim promjenama. S rastom tumora, neurološki klinički znakovi se pogoršavaju te tada mogu postati promjenjivi osobito kada neoplazme zahvate druge neuroanatomske lokacije. Tada dolazi do razvoja sekundarnih učinaka tumora koji uključuju porast intrakranijalnog tlaka i hernijaciju mozga, a često je već prisutan i značajan edem mozga. No, ako se tumor nalazi u čeonom režnju mozga, takav tumor može dosegnuti značajnu veličinu, a bez nastanka kliničkih znakova. U većini se slučajeva primarni tumori SŽS-a očituju kao solitarne mase koje dovode do razvoja progresivnih kliničkih znakova. U utvrđivanju precizne lokacije ograničenih tumora, neizostavnim se smatra provođenje kliničkog neurološkog pregleda, a sama se veličina i smještaj tumora najbolje može prikazati uporabom CT ili MRI uređaja (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2. PRIMARNI TUMORI SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA

2.2.1. ASTROCITOM

2.2.1.1. Osnovna obilježja, klasifikacija i podtipovi astrocitoma

Astrocitomi u pasa se sastoje od neoplastičnih stanica koje fenotipski nalikuju astrocitima (STOICA i sur., 2011.), odnosno vrsti glija stanica zvjezdolikog oblika u velikom mozgu (GUPTA i KAPOOR, 2020). Neke od funkcija astrocita su: usmjeravanje migracije neurona tijekom razvoja, proizvodnja i izlučivanje proteina izvanstaničnog matriksa i adhezijskih molekula, proizvodnja neurotrofnih faktora i akson promovirajućih faktora, moždana angiogeneza, indukcija i održavanje karakteristika krvno-moždane barijere, neurotransmisija, regulacija pH, koncentracije iona i osmolarnosti, detoksifikacija, fagocitoza i imunološke funkcije, makromolekularna translokacija, proizvodnja glutaciona, neuroendokrine funkcije (MONTGOMERY, 1994.). Astrocitni tumori se ubrajaju u raznoliku podskupinu glioma koji se kod pasa još dodatno dijele u dvije različite morfološke podskupine na temelju njihovog tipičnog infiltrativnog, odnosno dobro ograničenog obrasca rasta. Stoga su difuzno infiltrativni astrocitomi klasificirani kao: difuzni astrocitomi, anaplastični astrocitomi, glioblastomi te gliomatoza mozga. S druge strane, u dobro ograničene astrocitome ubrajaju se: subependimski astrocitom divovskih stanica u mačaka (SEGA), pilocitni astrocitom, gemistocitni astrocitom te pleomorfni ksantoastrocitom. Gemistocitni astrocitom te pleomorfni ksantoastrocitom imaju brojna zajednička obilježja pa se tako njihova učestalost povećava s dobi životinje. Uglavnom nastaju unutar bijele tvari moždanih polutki, mogu prodrijeti u korteks, no ne i u ventrikularni sustav (BENTLEY i sur., 2013., STOICA i sur., 2011., YOUNG i sur., 2011.).

Astrocitomi čine 15% svih primarnih tumora živčanog sustava, što ih čini drugim po učestalosti nakon meningeoma, najčešćih tumora živčanog sustava kod pasa i mačaka. Također je kod pojedinih brahiocefaličnih pasmina pasa (bokser, buldog i bostonski terijer) uočena mnogo veća učestalost astrocitoma nego u bilo koje druge pasmine. Iz tog razloga, psi su prikladan model za lociranje gena koji su potencijalno značajni za razvoj glioma u ljudi (TRUVÉ i sur., 2016.). Iako sve

brahiocefalične pasmine dijele zajedničku mutaciju koja uzrokuje ovaj fenotip (BANNASCH i sur., 2010.), nije prijavljeno da sve brahiocefalične pasmine imaju veći rizik od razvoja glioma. Studija provedena na genomskim SNP (jednonukleotidni polimorfizam, engl. *Single Nucleotide Polymorphism*) podacima za pasmine pasa je pokazala da su pasmine bokser, engleski buldog, bostonski terijer i francuski buldog blisko povezane (VONHOLDT i sur., 2010.) i da vjerojatno dijele zajedničkog pretka. Druge brahiocefalične pasmine kao što su mops i pekinezer su također blisko povezane (VONHOLDT i sur., 2010.), no ne smatraju se visokorizičnim pasminama za razvoj glioma. Predložena je shema stupnjevanja glioma pasa koja je pojednostavila i standardizirala histološke karakteristike glioma. Prema navedenoj shemi, razlikuju se četiri stupnja glioma pri čemu gliomi visokog stupnja (III-IV) moraju sadržavati barem jednu od sljedećih karakteristika: geografska područja nekroze sa ili bez pseudopalisada, povećana mitotska aktivnost (nije navedena granična vrijednost), mikrovaskularna proliferacija, obilježja malignosti (anizocitoza, anizokarioza, nuklearna atipija). Ukoliko gliom nije klasificiran kao tumor visokog stupnja, odnosno ne sadrži ni jednu od prethodno navedenih karakteristika, takav tumor odgovara gliomu niskog stupnja (I-II). Za histološku klasifikaciju i stupnjevanje astrocitoma (stupanj II-IV) osnovne kriterije čine: gustoća stanica, nuklearna atipija i broj mitoz (STOICA i sur., 2011.).

Najmaligniji astroцитom IV stupnja, često nazvan glioblastom, mora dodatno zadovoljavati barem jedan od dva važna dijagnostička kriterija, a to su: prisutnost nekroze s izraženom glijalnom pseudo-palisadom (neoplastične stanice poredane okomito na područja nekroze), i/ili prisutnost mikrovaskularne proliferacije (BENTLEY i sur., 2013., KOEHLER i sur., 2018., STOICA i sur., 2011., ZAGZAG i sur., 2008.). Mikrovaskularna proliferacija uključuje zavijenu, glomeruloidnu vaskularizaciju, višeslojne, hipertrofične endotelne stanice odnosno tzv. arkade vaskularizacije (KOEHLER i sur., 2018.). Zbog svog minimalnog kliničkog značaja, tumori I stupnja još nisu prepoznati u životinja, a karakterizira ih niska staničnost. Odrasom unaprijeđene migratorne i invazivne sposobnosti visoko malignih populacija glijalnih tumora, bilo astroglijalnog ili oligodendroglialnog podrijetla, smatra se prisutnost karakterističnih histomorfoloških obrazaca, sekundarnih Schererovih struktura. Navedene strukture uključuju tri temeljna morfološka obilježja; perineuronsku i perivaskularnu satelitozu, subprijalno širenje te invaziju neoplastičnih stanica duž tračaka bijele tvari i njihova je prisutnost indikativna za visoko invazivne

neoplazme. Također, astrocitome karakterizira indeks proliferacije (PI) do 5, 10 i 35% u II, III i IV stupnju (HIGGINS i sur., 2017., YOUNG i sur., 2011.).

2.2.1.2. Definicija, učestalost i lokacija astrocitoma

Difuzni astrocitomi pokazuju infiltrativan rast. Podtip difuznog astrocitoma II stupnja opisuje se kao fibrilarni astrocitom te takve neoplazme čine 30% svih astrocitoma, a učestalost im se povećava s napredovanjem dobi životinje. Češće se javljaju u pojedinim brahiocefaličnim pasmina i nije prisutna spolna predispozicija za razvoj ove neoplazme. Uz mogućnost pojave bilo gdje u mozgu ili u leđnoj moždini, najčešće su smješteni supratentorijalno, u temporalnom i piriformnom režnju, a nešto rjeđe u frontalnim režnjevima mozga.

Anaplastični astrocitom III stupnja moguće je pouzdano razlikovati od difuznog astrocitoma II stupnja isključivo na temelju histoloških kriterija. Učestalost anaplastičnog astrocitoma također iznosi 30% unutar skupine glioma (STOICA i sur., 2011.).

Astrocitomi IV stupnja, glioblastomi, predstavljaju najmalignije primarne tumore SŽS-a astrocitnog podrijetla, a najvjerojatnije nastaju iz populacije matičnih stanica u subependimskoj zoni oko lateralnih ventrikula mozga. S porastom dobi u pasa, povećava se njihova učestalost i uglavnom su smješteni supratentorijalno, u subkortikalnoj bijeloj tvari u parijetalnom i temporalnom moždanom režnju. Izuzetno se rijetko pojavljuje izvan opisanih lokacija, no može se nalaziti i u leđnoj moždini.

Glioblastomi čine oko 30% svih astrocitoma u pasa (HIGGINS i sur., 2010., STOICA i sur., 2011.). Izuzetno se rijetko pojavljuju izvan opisanih lokacija, no mogu se nalaziti i u leđnoj moždini. Sekundarni glioblastomi imaju uz znatno manju incidenciju (do 10%) i sporiji klinički razvoj. Glioblastomi u pasa dijele brojna makroskopska, histološka i IHC obilježja sa glioblastomima u ljudi uključujući smještaj u mozgu ili u talamusu, sa makroskopskim krvarenjem, nekrozom i stvaranjem cista (BENTLEY i sur., 2016.).

Gliomatoza mozga je rijetka podvrsta glioma u kojoj neoplastične stanice difuzno infiltriraju neuroparenhim bez narušavanja njegove cjelokupne arhitekture (RANJAN i WARREN, 2017.). Pojavljuje se u najmanje tri odvojena moždana režnja

ili u leđnoj moždini, a ubraja se u difuzno infiltrativne gliome. Karakteriziraju je dugačke i tanke gotovo spiralne, hiperkromatične jezgre s minimalnom količinom bipolarne citoplazme. Iako vrlo rijetko, pojavljuje se u pasa srednje životne dobi, bez uočene spolne ili pasminske predispozicije (PLATTNER i sur., 2012., RISSI i sur., 2020.). Međutim, u grupi slučajeva, predložen je obrazac obiteljskog nasljeđivanja gliomatoze mozga unutar porodice bradatih škotskih ovčara (HIGGINS i sur., 2017., SCHWEIZER-GORGAS i sur., 2018.).

Astroцитomi infiltrativnog obrasca rasta čine približno 90% svih astroцитoma u pasa dok astroцитomi dobro ograničenog rasta čine puno manju podskupinu.

Dva pilocitna astroцитoma opisana su u većoj seriji slučajeva astroglijalnih tumora pasa te su pritom istaknuti kao supratentorijalni tumori koji zahvaćaju temporalni režanj i talamus (STOICA i sur., 2011.).

Gemistocitni astroцитomi ubrajaju se u dobro ograničene astroцитome koji se rijetko javljaju, a u pasa se uglavnom nalaze u malom mozgu te nešto rjeđe u leđnoj moždini. Karakterizira ih prevladavajući udio (>70%) neoplastičnih stanica koje nalikuju reaktivnim gemistocitima (STOICA i sur., 2011.).

Pleomorfni ksantoastroцитom predstavlja neobičajenu varijantu astroцитoma koja se najčešće javlja kod djece i mladih odraslih ljudi, a tek treba biti opisana u pasa (HOSTNIK i sur., 2015.). Do sada je pleomorfni ksantoastroцитom opisan u produženoj moždini mješanca pudla starosti 13 tjedana, manifestirajući se kao dobro ograničena intraaksijalna masa (HIGGINS i sur., 2017., HOSTNIK i sur., 2015.).

2.2.1.3. Makroskopska obilježja astroцитoma

Na poprečnim presjecima SŽS-a, astroцитomi difuznog tipa uočavaju se kao čvrsto, homogeno, bijelo tkivo s nejasnim rubovima te se gubi jasna granica između sive i bijele tvari. Takav sličan izgled mogu pokazivati i anaplastični astroцитomi.

Glioblastomi se pojavljuju kao relativno veliki, slabo ograničeni tumori s područjima nekroze žućkaste do bijele boje, akutnim krvarenjima te ponekad s višestrukim cistama sa zamućenim sadržajem.

U gliomatozi mozga uočavaju se područja bjelkastog homogenog povećanja infiltrirane bijele tvari moždane hemisfere u moždanom deblu ili u leđnoj moždini (PLATTNER i sur., 2012.).

Pilocitni astrocitomi su podrijetla pilocitnih (vlasastih) astrocita. Pilocitni astrocitom se na temelju svog fenotipa i biološkog ponašanja svrstava u kategoriju astrocitoma niskog stupnja (WHO klasifikacija), a makroskopski se javlja kao dobro ograničena masa u talamusu, temporalnom režnju i vidnom živcu (STOICA i sur., 2011.).

Gemistocitni astrocitomi su podrijetla gemistocitnih astrocita, odnosno velikih astrocita koje karakteriziraju puniji izdanci i masivno nakupljanje GFAPa (REIS i sur., 2001.). Gemistocitni astrocitomi su najčešće smješteni u malom mozgu gdje tvore dobro ograničene, prilično velike tumore žutosmeđe boje sa područjima žućkaste nekroze i malim prozirnima cistama.

Ksantoastrocitom se uglavnom javlja kao dobro ograničena centralna masa žutosmeđe boje s hemoragičnim vanjskim rubom. Također, zamijećena je otekлина lijeve strane produžene moždine, na mjestu gdje je tumor lociran u slučaju mješanca pudla (HIGGINS i sur., 2017., HOSTNIK i sur., 2015.).

2.2.1.4. Histološka i imunohistokemijska obilježja astrocitoma

Najznačajnije histološke karakteristike za postavljanje dijagnoze astrocitoma uključuju prisutnost neoplastičnih stanica nalik astrocitima, od kojih većina sadrži izdužene, punije, vretenaste jezgre. Ujedno, neoplastične stanice često imaju izražene bipolarne izdanke, no bez jasnih granica. Na temelju gustoće stanica, broja mitozna, opsežnosti nuklearne atipije te prisutstva nekroze sa pseudo-palisadom i/ili mikrovaskularne proliferacije, uspostavljeno je stupnjevanje različitih podtipova difuznih odnosno dobro ograničenih astrocitoma (BENTLEY i sur., 2013., HIGGINS i sur., 2010., STOICA i sur., 2011., YOUNG i sur., 2011.).

Iznimku predstavlja gemistocitni astrocitom sa svojim karakterističnim izgledom. Ovaj tumor čine tračci jedrih stanica s eozinofilnom citoplazmom vrlo sličnih reaktivnim gemistocitnim astrocitima (STOICA i sur., 2011.).

Difuzni astroцитом II stupnja se obično sastoji od uniformne populacije labavo raspoređenih neoplastičnih stanica koje se pritom neprimjetno uklape unutar normalnog neuropila.

Najčešći stanični tip predstavlja fibrilarni astroцитом unutar kojeg se uočavaju difuzno infiltrirane, izdužene, vretenaste i poneke poligonalne stanice koje rezultiraju umjerenim povećanjem ukupne staničnosti.

Obilježja koja se smatraju pouzdanim indikatorom malignosti u astrocitu su: nuklearna atipija s povećanom ili nepravilnom hiperkromatskom jezgrom te oskudnom citoplazmom i prisutnim fibrilarnim izdancima. Također, tumorske stanice uklopljene unutar sive tvari, često su izmiješane sa zarobljenim, vakuoliziranim neuronima.

Anaplastični astroцитом III stupnja sastoji se od vretenastih, poligonalnih ili okruglih stanica koje variraju u veličini, često sa prisutnom nuklearnom atipijom, a mogu biti zastupljene i pojedinačne te multinuklearne divovske stanice. Navedene stanice formiraju pleomorfnu, gušću populaciju stanica. U usporedbi s difuznim astroцитомima, jezgre anaplastičnih astroцитoma su veće te više hiperkromatske. Od preostalih obilježja anaplastičnih astroцитoma ističe se visoka staničnost, visok PI, infiltrativni obrazac rasta te tendencija jezgara da se poredaju uzduž tračaka bijele tvari (BENTLEY i sur., 2013., STOICA i sur., 2011., YOUNG i sur., 2011.).

Histološka obilježja koja karakteriziraju glioblastome su naglašen pleomorfizam stanica gdje je moguća pojava malih nediferenciranih stanica, ali i rijetkih divovskih stanica. Također, zastupljena je visoka stanična gustoća, izražena nuklearna atipija uz visok broj mitozata te infiltrativan obrazac rasta. Ipak, najvažnijim obilježjima u identifikaciji glioblastoma smatra se prisutnost područja vijugavih, nepravilnih područja nekroze i/ili mikrovaskularne proliferacije (BENTLEY i sur., 2013., HIGGINS i sur., 2010., STOICA i sur., 2011., YOUNG i sur., 2011.). Također, unutar područja nekroze i akutnog krvarenja uočavaju se intraluminalni fibrinski trombi koji vjerojatno nastaju uslijed ruptуре velikih krvnih žila s tankom stijjenkom. Na perifernom dijelu tumora su često prisutne sekundarne Schererove strukture što je zajedničko obilježje svih visoko infiltrativnih glioma (ZAGZAG i sur., 2008.). Postavljanje dijagnoze glioblastoma može zakomplicirati lokalna heterogenost populacije astrocitu koja obuhvaća populaciju gemistocita te malih, okruglih glioblastomskih stanica ili prisutnost neuronske diferencijacije, a to ovisi o uzorcima

tkiva dobivenih stereotaktičkom biopsijom tkiva. Podtip glioblastoma divovskih stanica u pasa je rijedak.

Gliomatozu mozga obilježava zastupljenost difuzno infiltriranih gliomskih stanica s izduženom, uvećanom, jednolično hiperkromatskom, uvijenom jezgrom te jedva uočljivom citoplazmom. Ujedno je prisutna povećana gustoća stanica uz nizak broj mitozu, a kao i kod ostalih astrocitoma, stanice imaju tendenciju uzdužnog poravnavanja unutar tračaka bijele tvari (HIGGINS i sur., 2010.). Također, često su zastupljene sekundarne Schererove strukture (ZAGZAG i sur., 2008.).

Pilocitni astroцитomi u pasa se također sastoje od dvofaznog uzorka koji uključuje različite udjele kompaktnih bipolarnih stanica s prevladavajućim piloidnim uzorkom. Na taj su način formirani labavi snopovi stanica odnosno područja s mikrocistama. Često se može uočiti prisutnost eozinofilnih intracitoplazmatskih Rosenthalovih tjelešaca koji su izgleda zrnatih hijalnih kapljica, zatim mikrocisti i glomeruloidnih kapilara (STOICA i sur., 2011.). Jezgre pilocitnih astrocitoma su najčešće pozicionirane ekscentrično, a također ih obilježavaju izražene jezgrice. Stanice su citološki blijede, a mitotske figure su izuzetno rijetko zastupljene. Pilocitni astroцитom smatra se vjerojatno najjednostavnijim podtipom astrocitoma za dijagnosticiranje na hematoksilin eozin (HE) obojenim rezovima budući da ga histološki obilježava karakteristična obilna eozinofilna citoplazma te kratki izdanci (STOICA i sur., 2011.).

Astroblastomi se sastoje od prevladavajuće astroblastične rozete koja uključuje izdužene stanice tumora s eozinofilnim izdancima citoplazme koji kruže oko centralne krvne žile.

Pleomorfne ksantoastroцитome histološki karakteriziraju tipične divovske stanice koje sadrže lipide te često pokazuju GFAP imunoreaktivnost, ali i dominantna populacija malih izduženih stanica i njihovih izdanaka. Također, uočena je prisutnost zrnatih eozinofilnih tjelešaca sa retikulinskim vlaknima koje okružuju pojedinačne odnosno nakupine tumorskih stanica. Zastupljenost mitotskih figura je rijetka (HAMMOND i sur., 2014., HIGGINS i sur., 2017.). HOSTNIK i sur. (2015.) opazili su histološku prisutnost brojnih hiperplastičnih, zakrivljenih, malih krvnih žila, a uočili su i kavernožno proširene krvne žile tankih stijenki unutar mase pleomorfnog ksantoastroцитoma u produženoj moždini 13 tjedana starog mješanca pudla.

Imunohistokemijski se GFAP, temeljni element intermedijarnih filamenata astrocitoma, smatra vjerodostojnim markerom za utvrđivanje normalnih, reaktivnih

odnosno neoplastičnih astrocita. Imunoreaktivnost vimentina je u astroцитomima komplementarna s imunoreaktivnosti GFAP-a. Marker oligodendrocitni transkripcijski faktor (Olig2) pokazuje imunoreaktivnost u do 70% tumorskih stanica u većine astrocitoma I i III stupnja, čiji su PI iznosili do 5 i 15% (BENTLEY i sur., 2013., STOICA i sur., 2011., YOUNG i sur., 2011.). U dijagnostici glioblastoma, imunoreaktivnost GFAPa je najpouzdanija potvrda da je riječ o navedenom tumoru, no pokazatelj koji se također može imunohistokemijski uočiti kod većine glioblastoma u pasa je prekomjerna ekspresija receptora faktora epidermalnog rasta (EGF), receptora α faktora rasta porijeklom od trombocita (PDGFR α) te faktora rasta inzulin vezućeg proteina (IGFBP2). Navedeno se usko podudara s ekspresijom tih biljega u ljudskih glioblastoma (HOSTNIK i sur., 2015., STOICA i sur., 2011.). Također, u slučaju glioblastoma, Olig2 ekspresija može obuhvatiti do 70% svih stanica, dok PI iznosi i do 35% (HOSTNIK i sur., 2015.).

Kod gliomatoze mozga u pasa, mnogo neoplastičnih stanica izražava imunoreaktivnost na GFAP i vimentin, usprkos tome što su od strane pojedinih patologa opisane kao nereaktivne na GFAP i vimentin. Pritom je navedena razlika u imunoreaktivnosti tumorskih stanica na GFAP dovela do nedoumica vezanih uz histogenezu te vrste tumorskih stanica. Tako je na temelju pretpostavke da se morfološki radi o mikroglia stanicama, ovaj tumor primarno opisan kao pseća mikroglia. Međutim, navedena dijagnoza je isključena zbog uzastopno izražene imunonegativnosti na dva najnovija specifična markera za detekciju mikroglia stanica u pasa, integrinski beta lanac-2 (CD18) i ionizirana adapterska molekula za vezanje kalcija (IBA1). U dva nedavno objavljena slučaja gliomatoze mozga u pasa, također je opisana imunoreaktivnost na vimentin i nestin, dok je imunoreaktivnost na GFAP izostala (HIGGINS i sur., 2010.).

Pilocitni astroцитom u pilocitnim stanicama pokazuje jaku imunoreaktivnost na GFAP, dok je u stanicama koje formiraju mikrocistična žarišta ta imunoreaktivnost vrlo slabo izražena.

Gemistocitni astroцитomi mogu se lako dijagnosticirati prema njihovoj promjenjivoj do snažnoj GFAP imunoreaktivnosti u kombinaciji s niskim PI (<2%) kad je riječ o gemistocitnim astroцитomima II stupnja (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.2. OSTALE NEKLASIFICIRANE GLIJALNE NEOPLAZME

Astroblastom je tumor koji se pojavljuje izuzetno rijetko, s tek jednim prijavljenim slučajem u kastriranog mušjaka belgijskog ovčara/njemačke doge starog 12 godina. Drugi tip astroblastoma opisan je u sedmogodišnjeg boksera (STOICA i sur., 2011.). Međutim, ova se dijagnoza još ne uklapa ni u jednu definiranu kategoriju u aktualnom humanom klasifikacijskom sustavu. Histogeneza astroblastoma nije razjašnjena, no pojedini autori predlažu tancite kao stanice podrijetla astroblastoma.

Prvi opisani astroblastom izgleda je multilobulirane, bijele do smeđe ekspanzivne mase čvrste konzistencije sa smještajem u malom mozgu. Uočena je i blaga dilatacija lateralnih moždanih komora. Histološki ga karakteriziraju punije stanice nalik onima u astrocitomu, s eozinofilnom citoplazmom te periferno pozicioniranom jezgrom. Također, opisane stanice obilježavaju široki, grubi, citoplazmatski nefibrilarni izdanci koji su radijalno, poput rozeta, raspoređeni oko dobro hijaliniziranih stijenki krvnih žila u papilarnom obliku.

U slučaju sumnje na astroblastom, potrebno je diferencijalno dijagnostički isključiti ependimom te papilarni meningeom pri čemu kriteriji za isključenje ependimoma te papilarnog meningeoma ovise o izostanku fibrilarnosti u perivaskularnim izdancima te izraženoj vaskularnoj hijalinizaciji. Ujedno, papilarni meningeomi pokazuju imunonegativnost na GFAP (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.3. OLIGODENDROGLIOM

2.2.3.1. Definicija, učestalost i lokacija oligodendroglioma

Oligodendrogliomi su tumori koji potječu od stanica histološki sličnih oligodendrocitima te mogu biti difuzno infiltrativnog ili dobro ograničenog rasta. U pasa, oligodendrogliomi čine do 15% svih primarnih tumora živčanog sustava te je, kao i kod drugih tumora glijalnog porijekla, prisutna veća učestalost oligodendroglioma u pojedinim brahiocefaličnih pasmina (npr. bokseri, bostonski terijeri, buldozi itd.). Ovaj tip tumora u pasa ne pokazuje spolnu predispoziciju, a prvi neurološki simptomi počinju se javljati između 5 i 11 godina života. Oligodendrogliomi mogu nastati u bijeloj ili sivoj tvari moždanih polutki. Učestalost ovih tumora se smanjuje prema kaudalnom smjeru od olfaktornih bulbusa i frontalnih, temporalnih i piriformnih režnjeva do parijetalnih i okcipitalnih regija pri čemu najmanje polovina ima tendenciju intraventrikularnog rasta i kortikalne invazije (BENTLEY i sur., 2013., YOUNG i sur., 2010.). Međutim, oligodendrogliomi se najčešće javljaju unutar bijele tvari moždanih polutki ili *diencephalona*, a mogu se javiti i u moždanom deblu i leđnoj moždini (YOUNG i sur., 2011.). MATEO i sur. (2013.) opisali su oligodendrogliom s neuobičajenom lokacijom u moždanom deblu u slučaju petomjesečnog šteneta zlatnog retrievera.

Također, oligodendrogliomi mogu opsežno infiltrirati sivu moždanu tvar pri čemu makroskopski, ali i na MRI više nisu vidljivi dobro definirani spojevi sive i bijele tvari (BENTLEY i sur., 2013., YOUNG i sur., 2010.). Oligodendrogliomi s dominantnim intraventrikularnim rastom opisani su s prisutnom žarišnom neurocitnom diferencijacijom. Na temelju morfologije i negativnog IHC biljega sinaptofizina ovaj se tumor razlikuje od neurocitoma (RISSI i sur., 2015.).

Kao primarni tumori, rijetko se nalaze u moždanom deblu ili leđnoj moždini, dok se ponekad tumorske metastaze šire u moždane ovojnice te žarišno unutar spinalnog kanala (KOCH i sur., 2011.). Rijetki su opisi multifokalnih oligodendroglioma, ali mogu se pojaviti i zajedno s meningeomima te tumorima koroidnog pleksusa (KOCH i sur., 2011., YOUNG i sur., 2010.). Na temelju morfologije i biološkog ponašanja oligodendrogliomi u pasa su vrlo slični ovim tumorima u ljudi, stoga su prepoznati kao najbolji spontani tumori za translacijska

molekularna istraživanja i inovativne terapijske studije, kao i većina ostalih primarnih tumora SŽS-a u pasa (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.3.2. Makroskopska obilježja oligodendroglioma

Općenito, oligodendrogliome karakterizira sivkasto plav, često želatinozan ili mukoidan, proziran matriks. Također su uglavnom veliki, a na presjeku su neupadljivog izgleda, dobro ograničenog rasta, mekane konzistencije te sivo do ružičaste boje. Svojim rastom mogu zahvatiti korteks i proširiti se na giralnu površinu. Upravo se u pasa često uočava intraventrikularni rast koji proizlazi iz lokalnog širenja tumora (KOCH i sur., 2011.). U oligodendrogliomima III stupnja obično se uočavaju multifokalna, šarena područja krvarenja, žućkasta do bijela područja nekroze i želatinozna cistična žarišta (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.3.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja oligodendroglioma

Histološki, oligodendrogliomi obično formiraju guste tračke sastavljene od monomorfnih stanica koje mogu biti raspoređene u dugačke, ravne ili zakrivljene vrpce ili u nakupine stanica. Unutar kratkog vremenskog perioda prije fiksacije, tumorske stanice imaju hiperkromatske jezgre nepravilnog oblika koje su uklopljene u blago obojenu citoplazmu, a granice između stanica su naglašene. Drugim riječima, kod slabo fiksiranih uzoraka, neoplastične stanice imaju bogatu svijetlu citoplazmu što podsjeća na izgled prženog jajeta (MILLER i sur., 2019.a). Također, histološki se uočava prominentni kapilarni sloj koji često tvori gotovo lobularni uzorak. U psećih oligodendroglioma često se opisuje stvaranje sekundarnih struktura (neuronska satelitoza, leptomeningealno širenje, perivaskularna proliferacija) (MILLER i sur., 2019.a). Prisutnost izražene nuklearne atipije te povremena pojava mitotskih figura kompatibilna je s oligodendrogliomima II stupnja. Oligodendrogliomi niskog stupnja često imaju delikatnu mrežu razgranate vaskulature, dok oligodendrogliomi visokog stupnja imaju izraženu vaskularnu proliferaciju s glomeruloidnim izgledom (KOEHLER i sur., 2018.). Od ostalih obilježja koja se mogu histološki uočiti opisano

je modeliranje jezgre, pseudorozete, mineralizacija, mikrociste, a navedena obilježja se javljaju neovisno o stupnju oligodendroglioma (KOEHLER i sur., 2018.).

Za razliku od pasa, u humanom WHO sustavu gradacije; prisutnost nekrotičnih žarišta i/ili mikrovaskularnih proliferacija ili više od 6 mitotskih figura na 10 HPF, smatraju se pojedinačnim značajkama potrebnim za klasifikaciju u III stupanj (anaplastični) oligodendroglioma, a koji se pojavljuju u preko 90% svih tumora u pasa. U intersticiju se često uočava bazofilno obojen materijal nalik mucinoznom s tendencijom nakupljanja u velika multifokalna mikrocistična jezerca. Glavnina se tumora III stupnja histološki sastoji od većih, nepravilnijih i manje bazofilnih jezgara te gušće eozinofilne citoplazme s oskudnom vakuolizacijom i izraženim mitotskim figurama. PI može iznositi 2-5% u tumorima niskog odnosno i do 20% u tumorima visokog stupnja (BENTLEY i sur., 2013., YOUNG i sur., 2010.).

Mikrovaskularne proliferacije koje se sastoje od žarišta parakrine sekrecije faktora rasta vaskularnog endotela (VEGF) i faktora rasta porijeklom od trombocita (PDGF), a koji induciraju proliferaciju endotelnih i glatkih mišićnih stanica. One su raspoređene u duge linije ili klastere na granici mozak-tumor te intratumorski (HIGGINS i sur., 2010.).

Kod tumora III stupnja mogu biti prisutne dilatirane krvne žile tankih stijenki čija je unutrašnjost ispunjena intraluminalnim fibrinskim trombima koji su vezani uz područja nekroze i krvarenja. Ujedno, područja nekroze mogu biti periferno ograničena pseudo-palisadom glija stanica, no to se ne može usporediti s gustoćom stanica uočenoj kod glioblastoma. Histološki je prisutna minimalna parenhimska reakcija koja uključuje edem na marginama tumora, dok kao obilježje tumora III stupnja mogu biti zastupljene sekundarne Schererove strukture (neuronska satelitoza, perivaskularna i subpialna akumulacija pojedinačnih migrirajućih tumorskih stanica). Rubovi oligodendroglioma su histološki obično vrlo oštri i diskretni, a žarišta kalcifikacije koja su česta u ljudskih tumora, u pasa su obično rijetka pojava u tumorima II i III stupnja.

Također, oligodendrogliomi imaju mogućnost rasta ekstenzijom duž ili ispod leptomeningi i ependimskih površina. Vezano uz intraventrikularni rast, mogu biti prisutne širokorasprostranjene intraventrikularne metastaze s tumorskim žarištima koja zadiru u ependimske površine ili invadiraju ispod ležeći neuropil udaljeno od primarnog mjesta.

Opisani su i tumori u dva psa bez definiranog primarnog žarišta, s obrascem difuzne oligodendrogliomatoze u leđnoj moždini ili u meningama moždanog debla te jedan pas s obostranim tumorima piriformnih reznjeva (KOVI i sur., 2013.). Opisani su i multifokalni oligodendrogliomi (HIGGINS i sur., 2017., KOCH i sur., 2011.).

Imunohistokemijski, još uvijek ne postoje pouzdana ili dostupna protutijela za stanično specifične markere koji bi se koristili za rutinsku potvrdu dijagnoze u formalinom fiksiranim te uklopnjenim u formalin (FFPE) oligodendrogliomima. Mikrovaskularne proliferacije koje su dijagnostički značajne za tumore III stupnja pokazuju ekspresiju na ljudski von Willenbrandov faktor VIII-povezani antigen i na adhezijske molekule trombocita i endotelnih stanica (CD31). Većina preostalih stanica pokazuje citoplazmatsku imunoreaktivnost za aktin glatkih mišića (SMA). Također, većina oligodendroglioma imunohistokemijski izražava prekomjernu ekspresiju α receptora faktora rasta porijeklom od trombocita (PDGFR α) (HIGGINS i sur., 2010.). Transkripcijski faktor Olig2 može biti imunoreaktivan u jezgrama većine tumorskih stanica (80-90%), međutim navedeni je faktor ujedno i stalan marker za astroцитome ili miješane glijalne tumore. Potvrda oligodendrogliomatoze u leđnoj moždini se velikim dijelom temelji na imunoreaktivnosti na Olig2. CORNAX i sur. (2019.) su u slučaju petogodišnjeg muškaka boksera uočili dvije populacije neoplastičnih stanica, od kojih su obje pokazivale imunoreaktivnost na Olig2. Oligodendrogliomi u pasa ne pokazuju ekspresiju mijelin bazičnog proteina ili mijelin povezanog glikoproteina, međutim svježje smrznuta tumorska tkiva će biti imunoreaktivna na galaktocerebrozid te ponekad na transkripcijski faktor SOX-10. Unutar tumora se u malom broju mogu naći reaktivni gemistocitni astroцитi, koji se mogu vizualizirati pomoću biljega GFAPa. Minijaturni gemistociti koji imaju ekscentričnu eozinofilnu citoplazmu su okrugle stanice bez citoplazmatskih izdanaka koje su također GFAP-imunoreaktivne. Ove stanice definirane su kao dio fenotipskog profila tumorskih stanica, iako nisu uključene ni u jedan kriterij stupnjevanja. Također, oko perivaskularnih područja unutar tumora, često se uočava imunoreaktivnost na GFAP. PI iznosi do 5% u dobro diferenciranim (II stupanj) odnosno do 20% anaplastičnim (III stupanj) podtipovima (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.3.4. Oligodendrogliom-diferencijalne dijagnoze

Središnji neurocitom smatra se glavnom diferencijalnom dijagnozom koja se mora uzeti u obzir, posebno kada se radi o tumorima s intraventricularnim rastom te u slučaju tumora unutar lateralnih ili treće moždane klijetke. U ljudi su se neurocitomi često zabunom zamjenjivali s oligodendrogliomima zato što ta dva tumora dijele neuobičajeno bliske fenotipske uzorke i citološki izgled stanica. Međutim, neurocitomi se mogu pouzdano razlikovati od oligodendroglioma jer su neurocitomi vrlo imunoreaktivni na sinaptofizin (SYN), neuronski nuklearni antigen (NeuN), neuron-specifičnu enolazu (NSE) i druge neuronske markere, dok su imunonegativni na Olig2. Također, kod bilo koje privremene dijagnoze oligodendroglioma u pasa, u obzir kao diferencijalnu dijagnozu treba uzeti i ependimom svijetlih stanica koji se mogu najbolje diferencirati na temelju snažne uniformne citoplazmatske GFAP imunoreaktivnosti. Ujedno se ependimomi svijetlih stanica mogu potvrditi i ultrastrukturno, zbog dezmosomskih spojeva te intermedijarnih filamenata. Dijagnostički izazovni mogu biti i difuzni astrocitomi, osobito tkiva uzorkovana stereotaktičkom biopsijom gdje je prisutna minimalna količina tkiva. No, u usporedbi s jezgrama u oligodendrogliomima, jezgre unutar astrocitoma su više izdužene i uglate (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.4. OLIGOASTROCITOM (MIJEŠANI GLIOM)

2.2.4.1. Definicija, učestalost i lokacija oligoastrocitoma

Oligoastrocitomi su tumori difuzno infiltrativnog rasta te se sastoje od pleomorfne varijabilne populacije tumorskih stanica koje su fenotipski nalik astrocitomu i oligodendrogliomu, a klasificirani su kao isprepleteni (difuzni tip) ili kompaktni (kolizijski tip) tumori. Do 90% navedenih tumora u ljudi i pasa je difuznog tipa. Miješani gliomi kao i čisti gliomi pokazuju veću učestalost u pojedinim brahiocefaličnih pasmina. Također, povećana je učestalosti u starijoj dobi. Ukupna učestalost oligoastrocitoma u pasa iznosi do 5% svih tumora primarnog živčanog sustava. Nastaju uglavnom u temporalnim i piriformnim režnjevima. Zabilježen je jedan tumor u mladog psa s diskretnom, multifokalnom distribucijom koja je zahvatila obje moždane polutke. Za miješane gliome ne postoji specifičan sustav gradacije, a histološki kriteriji korišteni za gliome također se primjenjuju i za miješane gliome. Trenutnu hipotezu da oligoastrocitomi nastaju iz jedne populacije matičnih stanica koja ima sposobnost diferenciranja u dvofazne linije stanica, potvrdila su istraživanja na transgeničnim miševima i matičnim stanicama. Vrlo rijetko u oligoastrocitomima pasa, populaciju astrocitoma mogu zamijeniti stanice nalik ependimomu pa su takvi tumori klasificirani kao oligoependimomi (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.4.2. Makroskopska obilježja oligoastrocitoma

Miješani se gliomi makroskopski pojavljuju kao lokalno razgraničene mase s obilježjima i astrocitoma i oligodendroglioma (HIGGINS i sur., 2017.). WALMSLEY i sur. (2009.) su opisali multifokalni oligoastrocitom kao višestruke, bihemisferične lezije s čvrstim, sivkastim, kompaktnijim područjima, ali i želatinoznim, cističnim regijama koje se protežu od ventrikularne površine do moždanih ovojnica, pritom narušavajući normalnu arhitekturu neokorteksa i *corone radiate* te izazivajući značajan učinak mase.

2.2.4.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja oligoastrocitoma

Ove dvije vrste stanica se histološki najčešće mogu pojaviti kao podjednako pomiješane, zatim izmiješane tzv. difuzni tip ili rjeđe (5-10%) te stanice mogu biti jukstaponirane u dvije ili više odvojenih skupina stanica. Potonji predstavljaju kolizijske tumore koji su prema opisanim obilježjima lakše prepoznatljivi. Difuzan tip oligoastrocitoma smatra se najvećim izazovom u dijagnostičkom smislu zbog svoje dvosmislene morfologije obje populacije stanica.

U psećim oligoastrocitomima prevladavaju područja oligodendroglioma, dok je do 30% tumorske mase sastavljeno od astrocitoma (WALMSLEY i sur., 2009.). Pritom astrocitni dio može biti izrazito GFAP imunoreaktivan. U slučaju multifokalnog oligoastrocitoma u šteneta, WALMSLEY i sur. (2009.) uočili su tumorske stanice koje su bile glijalnog izgleda s regijama u kojima su prevladavale neoplastične stanice nalik oligodendroglialnim stanica s malim okruglim jezgrama koje okružuje citoplazmatsko bljedilo i karakteristična fina, razgranata kapilarna vaskulatura. Ta područja su bila povezana sa žarišnom kalcifikacijom i GFAP imunonegativna. Međutim, u dubljim regijama WALMSLEY i sur. (2009.) uočili su izdužene stanice s nježnim, fuziformnim nastavcima i malim ovoidnim jezgrama, što bi odgovaralo fibrilarnim astrocitima; te stanice su bile imunopozitivne na GFAP što je utvrdilo komponentu neoplastičnih fibrilarnih astrocita unutar opisanog tumora. Tumorožno promijenjeni astrociti karakterističnog su fenotipa; sadrže oskudnu citoplazmu, vrlo tanke i valovite izdanke, dok su same stanice obično gušće u usporedbi s raspršenim gemistocitnim astrocitima. U slučaju prisutnosti slabije dobro diferenciranih stanica bez karakterističnog neoplastičnog fenotipa, ovu dijagnozu može biti vrlo teško postaviti ili ju imunohistokemijski potvrditi.

Većina oligoastrocitoma II stupnja u pasa ima minimalno mitozu gdje PI iznosi do 3%. S druge strane, mnogo se rjeđe javljaju tumori III stupnja gdje je PI i do 15%. Imunohistokemijski je, pomoću GFAP markera, moguće prikazati populaciju astrocitoma pri čemu se često uočavaju mali valoviti stanični izdanci. Ekspresija Olig2 markera samo potvrđuje da su obje stanične populacije porijekla glija stanica. U populaciji oligodendroglialnih stanica je imunohistokemijski prisutna snažna ekspresija PDGFR α (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.4.4. Oligoastrocitom-diferencijalne dijagnoze

Dijagnostički, glavni je izazov prepoznati ovaj tumor kao mješovit tip tumora, a ne kao relativno čistu populaciju oligodendroglioma ili astrocitoma. Za svaki se od ovih tumora primjenjuju iste diferencijalne dijagnoze kao što je navedeno u prethodnim razmatranjima. Premali broj praćenih slučajeva pasa i mačaka ograničio je mogućnost detaljnijeg razumijevanja kliničkog ponašanja ovih tumora (HAMMOND i sur., 2014., HIGGINS i sur., 2017., WALMSLEY i sur., 2009.).

2.2.5. EPENDIMSKI TUMORI (EPENDIMOMI)

2.2.5.1. Definicija, učestalost i lokacija ependimoma

Ependimomi su tumori koji potječu od ependimskih stanica (vjerojatno od radijalnih glijalnih matičnih stanica), a pojavljuju se relativno rijetko. Ependimske stanice oblažu ventrikularni sustav mozga i leđnu moždinu (LEHMAN, 2008.). Te stanice se protežu kroz cijeli središnji živčani sustav i obavljaju niz funkcija, uključujući interakciju sa subventrikularnom zonom tijekom razvoja i regulaciju propusnosti cerebrospinalne tekućine (DELBIGIO, 2010.) Ependim se sastoji od jednog sloja kuboidnih, trepetljivikavih stanica koje oblažu moždane komore i od manje populacije specijaliziranih stanica, tancita, koje se najčešće nalaze u trećoj moždanoj komori i imaju dugačke izdanke koji su u interakciji sa susjednim neuroparenhimom (DELBIGIO, 2010.). U pasa se ependimomi javljaju kao spororastuća ekspanzivna masa koja može biti smještena supratentorijalno odnosno subtentorijalno, uglavnom unutar lateralnih moždanih komora ili rjeđe u trećoj ili četvrtoj moždanoj komori, a rijetko unutar središnjeg kanala leđne moždine (LEHMAN, 2008.). Kod ovih tumora ne postoji spolna predispozicija, a učestalost pojave ependimoma se povećava s dobi životinje. Također, ependimomi čine oko 3% svih primarnih tumora SŽS-a u pasa (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.5.2. Makroskopska obilježja ependimoma

Makroskopski, ependimomi su većinom dobro ograničeni tumori, mekoelastične konzistencije, žutosmeđe do crvene boje, s glatkom teksturom na presjeku u pasa; dok je kod mačaka tekstura više granulirana, što je još više izraženo u papilarnoj varijanti ependimoma u svih vrsta (TRASLAVINA i sur., 2013.). Unutar tumora moguća je prisutnost cističnih područja te područja nekroze i žarišnih krvarenja. Ependimomi, unatoč najčešće ograničenom rastu unutar moždanih komora, mogu invadirati susjedni neuropil ili moždane ovojnice. Ovisno o smještaju ependimoma, može se razviti i sekundarni obstruktivni hidrocefalus (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.5.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja ependimoma

Pseudorozete i rozete su važno histološko obilježje ependimoma; no nisu specifične za ependimome pa njihova uporaba kao jedinog kriterija za postavljanje dijagnoze ependimoma nije preporučljiva (MILLER i sur., 2019.b). U sklopu studije koju su proveli MILLER i sur. (2019.b), utvrđena je prisutnost pseudo rozeta u svim obuhvaćenim slučajevima, dok su obilježja specifičnija za ependimome (ependimalni kanali, trepetljikave stanice, blefaroplasti) bila prisutna u manjini.

Dvije glavne histološke varijante koje se javljaju u pasa su stanični i papilarni ependimomi, dok se ependimomi svijetlih stanica rijetko javljaju (TRASLAVINA i sur., 2013.).

Stanični ependimomi su dobro vaskularizirani, a staničnost je umjerena do visoka. Kao ključno obilježje staničnih ependimoma navode se perivaskularne zone bez jezgara, sastavljene od izdanaka tumorskih stanica. Navedene zone pokazuju imunoreaktivnost na GFAP, mogu izgledati fibrilirano te dovode do formiranja karakterističnih perivaskularnih pseudorozeta oko centralno postavljene krvne žile. Pritom je takve pseudorozete potrebno razlikovati od pravih rozeta koje imaju prazan lumen (WIPOLD i PERRY, 2006.).

Papilarni ependimom predstavlja drugu uobičajenu histološku varijantu ependimoma, a sastoji se od listova koji nalikuju papilama i koji su na svojoj luminalnoj površini prekriveni neoplastičnim ependimskim stanicama.

Treća histološka varijanta je ependimom svijetlih stanica koji je uglavnom smješten u lateralnim moždanim komorama pasa. Tumorske stanice ependimoma svijetlih stanica imaju okrugle jezgre i prazne perinuklearne aureole te dobro definirane citoplazmatske granice, a nalikuju oligodendrocitima, no ove tumorske stanice sadržavaju dijagnostički karakteristične globularne, eozinofilne intracitoplazmatske uklopine koje su snažno i ravnomjerno imunoreaktivne na GFAP (TRASLAVINA i sur., 2013.).

Ependimomi kao skupina imaju morfološki više benignija obilježja te su u pasa obično klasificirani kao tumori II stupnja, dok tumore klasificirane kao anaplastične ependimome III stupnja karakterizira pleomorfizam s nuklearnom atipijom, učestale mitoze (>4/10 HPF na povećanju od 400x), prisutnost nekroze s pseudo-palisadom te mikrovaskularne proliferacije (HIGGINS i sur., 2017.).

Imunohistokemijski, dobro diferencirani endimomi imaju uniformnu i ujednačenu citoplazmatsku imunoreaktivnost na GFAP. Također je izražena ekspresija vimentina i S100, no u bitno manjem intenzitetu i opsegu. Ekspresija pancitokeratina (Lu5, AE1/AE3) je varijabilno imunonegativna, a ekspresija Olig2 je gotovo uvijek imunonegativna (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.5.4. Ependimomi-diferencijalne dijagnoze

Postavljanju dijagnoze endimoma može pridonijeti prisutnost perivaskularnih pseudorozeta s antibazilarnim jezgrama i citoplazmatskim izdancima koji graniče s krvnim žilama; međutim taj obrazac nije jedinstven samo za endimome i može se lako pogrešno protumačiti (MILLER i sur., 2019.b). Na HE rezovima može biti otežano razlikovanje papilarne varijante endimoma od anaplastičnih tumora koroidnog pleksusa. Prave endimomske rozete s praznim središnjim lumenom su prisutne samo u endimomima (WIPPOLD i PERRY, 2006.). Najpouzdaniji kriteriji za postavljanje dijagnoze su pozitivno GFAP i negativno pancitokeratin imunohistokemijsko obojenje, dok je epitel koroidnog pleksusa konzistentno citokeratin pozitivan (LEHMAN, 2008., TRASLAVINA i sur., 2013.). Ependimome svijetlih stanica moguće je razlikovati od oligodendroglioma prema njihovoj pozitivnoj citoplazmatskoj GFAP imunoreaktivnosti, negativnoj Olig2 imunoreaktivnosti te ultrastrukturno putem njihovih dezmosomskih spojeva i intermedijarnih filamenata (LEHMAN, 2008., TRASLAVINA i sur., 2013.). Spinalni torakolumbalni tumor u mladih pasa, ektopični nefroblastom, često se u prošlosti pogrešno dijagnosticirao kao endimom ili čak kao meduloepiteliom pa se predlaže povećani dijagnostički oprez prilikom procjene tumora leđne moždine između T9 i L5 segmenata u mladih pasa. Kod spinalnih nefroblastoma, patognomoničnom se smatra imunoreaktivnost markera WT-1 (engl. *Wilms' tumour gene-1*). Ependimomi se također mogu pogrešno dijagnosticirati kao neuroblastomi, stoga je važno naglasiti kako neuroblastomi imaju neuroblastične (Homer-Wright) rozete, a ne pseudorozete. Neuroblastomi mogu pokazivati pozitivnu ekspresiju neuron specifičnih staničnih markera (npr. SYN, NeuN i faktor tumorske nekroze (TNF)) (LEHMAN, 2008.). Tumori hipofize mogu invadirati dorzalno i tako zahvatiti treću moždanu komoru i

okolni parenhim mozga; mogu se očitovati s rozetama i pseudorozetama pa ih se tada lako može zamijeniti s ependimomima, no tumori hipofize pokazuju snažnu imunoreaktivnost na pancitokeratine i ACTH i ne očekuje se da pokazuju imunoreaktivnost na GFAP i Olig2 (MILLER i sur., 2019.b). Papilarni podtip meningeoma također predstavlja dijagnostički izazov jer se manifestira sa brojnim pseudorozetama koje oponašaju pseudorozete vidljive kod ependimoma. Međutim, lokacija tumora (ekstraaksijalno) i prisutnost meningotelijalnih vijuga može pomoći u postavljanju dijagnoze (MILLER i sur., 2019.b). Isto tako, meningeomi neće biti imunološki obilježeni s Olig2 i neujednačeno su imunološki obilježeni s pancitokeratinom (JOHNSON i sur., 2014.). Naposljetku, razlikovanju ependimoma od ostalih primarnih tumora mozga doprinosi lokacija tumora (intraventricularan smještaj), ostala histološka obilježja (ependimalni kanali, trepetljikave epitelne stanice koje oblažu rozete, blefaroplasti), histokemijsko obojenje (PTAH) i imunohistokemija (GFAP, pancitokeratin, Olig2) (HIGGINS i sur., 2017., MILLER i sur., 2019.b).

2.2.6. TUMORI KOROIDNOG PLEKSUSA

2.2.6.1. Definicija, učestalost i lokacija tumora koroidnog pleksusa

Tumori koroidnog pleksusa (CPT) su intraventrikularni tumori koji potječu iz epitela koroidnog pleksusa (WESTWORTH i sur., 2008., WOLBURG i PAULUS, 2010.). Prvenstveno se javljaju u pasa, no opisani su, ali rjeđe u mačaka, konja, koza i krava. Uočena je veća pojavnost u pasmine zlatni retriever. Učestalost CPT-a u pasa je oko 10% svih primarnih tumora SŽS-a. U istraživanju WESTWORTH i sur. (2008.) u kojem je CPT imalo 56 pasa, tumor se uglavnom javljao kod pasa srednje dobi pri čemu je prosječna starost oboljelih pasa bila 6 godina (raspon od 1 do 13 godina) te nije bilo statistički značajnih razlika u spolnoj distribuciji ovih tumora (WESTWORTH i sur., 2008.). Međutim, to se razlikuje u usporedbi s najvećom učestalošću CPT-a u prvom desetljeću života u ljudi (WESTWORTH i sur., 2008., WOLBURG i PAULUS, 2010.).

CPT se dijele prema biološkom ponašanju u papilome koroidnog pleksusa (CPP) (I stupanj), atipični CPP (II stupanj) i karcinom koroidnog pleksusa (CPCA) (III stupanj). Najčešće se dijagnosticira karcinom, zatim papilom, a najrjeđe se javlja atipični CPP. Najčešća intrakranijalna mjesta za CPT su unutar četvrti (46%), treće (36%) i lateralnih moždanih komora (18%) (NENTWIG i sur., 2012., WESTWORTH i sur., 2008.).

MRI-om ili histološkom pretragom moguće je otkriti važna dijagnostička obilježja CPCA; metastaze u subarahnoidnom prostoru ili metastaze s intraventrikularnom diseminacijom (NENTWIG i sur., 2012., WESTWORTH i sur., 2008., WOLBURG i PAULUS, 2010.). Ovisno o lokaciji, tumori koroidnog pleksusa mogu osim lokalne kompresije i invazije rezultirati i sekundarnim djelomičnim ili potpunim obstruktivnim hidrocefalusom (HIGGINS i sur., 2017., WESTWORTH i sur., 2008., WOLBURG i PAULUS, 2010.).

2.2.6.2. Makroskopska obilježja tumora koroidnog pleksusa

Papilomi koroidnog pleksusa (CPP) su dobro definirane, neinkapsulirane mase sivkaste odnosno bijele do crvene boje te granulirane ili papiliformne strukture. CPP su smješteni unutar ventrikula ili izrastaju kroz pontocerebelarni kut kada potječu iz pleksusa četvrte moždane komore (WESTWORTH i sur., 2008., WOLBURG i PAULUS, 2010.). MILLER i sur. (2019.a) ih opisuju kao mase mesnate mase šljunčanog izgleda, sive do žućkastosmeđe boje, koje varijabilno invadiraju okolni parenhim. Često se makroskopski uočava i sekundarni hidrocefalus, koji nastaje uslijed obstrukcije ventrikularnog sustava (MILLER i sur., 2019.a). Krvarenje nije tipično obilježje ovih tumora (MILLER i sur., 2019.a).

CPCA se mogu kroz ependimsku ovojniciu agresivno infiltrirati u susjedni neuropil iz primarnog ili metastatskog žarišta. Kod pasa, široko rasprostranjene metastaze CPCA mogu se diseminirati iz primarnog intrakranijalnog mjesta putevima cerebrospinalnog likvora, osobito u subarahnoidni prostor malog mozga i leđne moždine što može rezultirati induciranom siringomijelijom. Tumori koroidnog pleksusa u pasa rijetko zahvaćaju više od jedne moždane komore istovremeno. Također, u pasa i ljudi, diseminirani CPCA ili žarišni CPP pronađeni su na ektopičnim mjestima u leđnoj moždini bez prisutnog prividnog primarnog mjesta (HIGGINS i sur., 2017., PASTORELLO i sur., 2010.).

2.2.6.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja tumora koroidnog pleksusa

Općenito, tumori koroidnog pleksusa histološki formiraju tipične papilarne i resaste vrpce i trabekule koje podupire varijabilno gusta fibrovaskularna stroma (MILLER i sur., 2019.a). Rjeđe su prisutna područja rasta nalik tračcima, izmiješana sa pseudorozetama (MILLER i sur., 2019.a). Stanice su raspoređene u obliku jednostavnih ili višeslojnih trabekula s varijabilnim uzorkom kromatina i tipično sadrže jednu, često inaparentnu jezgricu (MILLER i sur., 2019.a).

Histološki je oko 36% svih tumora koroidnog pleksusa klasificirano kao papilomi I stupnja. Tipična arhitektura CPP-a ima razgranati stablasti (arboriformni)

uzorak s jednim slojem kubičnih ili cilindričnih stanica koje oblažu oskudnu fibrovaskularnu stromu. Neoplastične epitelne stanice raspoređene su gušće i u više slojeva, a može biti prisutna i mineralizacija (WESTWORTH i sur., 2008., WOLBURG i PAULUS, 2010.). Mitoze nisu česte ($<1/10$ HPF pri povećanju od 400x). Atipični papilom (II stupanj) u ljudi ima više mitotskih figura ($\geq 2/10$ HPF), a dijagnoza se temelji na prisutnosti dva od četiri navedenih obilježja: povećana staničnost, nuklearna atipija, gubitak papilarnog obrasca i/ili prisutnost nekroze. Atipični papilomi još nisu prepoznati u pasa.

Tumori koroidnog pleksusa u pasa se klasificiraju kao CPP (I stupanj) i CPCA (III stupanj), s incidencijom CPP-a od 36% odnosno CPCA od 64% (WESTWORTH i sur., 2008.). Najučestaliji od svih CPT-ova su CPCA III stupnja, a za postavljanje navedene dijagnoze moraju biti prisutne minimalno četiri od navedenih obilježja: česte mitoze ($>5/10$ HPF), nuklearna atipija, višeslojnost epitela, povećana staničnost, gubitak papilarnog uzorka s listovima i tračcima te multifokalna područja nekroze (NENTWIG i sur., 2012., WESTWORTH i sur., 2008., WOLBURG i PAULUS, 2010.). Preporuka je, da se dijagnoza karcinoma temelji na prisutstvu dezmozoplazije (stvaranje vezivnog tkiva), mikrovaskularne proliferacije (koja je rijetka u karcinomima koroidnog pleksusa u usporedbi sa gliomima) i ostalih prije navedenih malignih obilježja (visoki broj mitoz, značajna nuklearna atipija, prošarana područja nekroze) (MUSCATELLO i sur., 2018.). Iako vaskularna invazija i ekstraneuralno širenje nisu obilježje karcinoma koroidnog pleksusa, mogu se rasprostraniti po ventrikularnom sustavu gdje se dovode u vezu s karcinomatozom cerebrospinalne tekućine i mogu uzrokovati učinak mase na mjestima udaljenim od primarnog (PASTORELLO i sur., 2010.).

U nekih su pasa uočeni histološki benigni tumori (I stupanj), a koji se mogu ponašati kao vrlo agresivni karcinomi sa široko rasprostranjenim metastazama. Obzirom na navedeno, potreban je oprez pri stupnjevanju. Prognostički značaj primijenjenog humanog WHO klasifikacijskog sustava mora se tek utvrditi kroz prospektivna istraživanja na većoj populaciji pasa (HIGGINS i sur., 2017.).

Imunohistokemijski, tumori koroidnog pleksusa su pozitivni na koktele citokeratina niske i visoke molekularne težine. Isto tako, utvrđena je određena imunopozitivnost E-kadherina i β -katenina (NENTWIG i sur., 2012.).

Ekspresija pancitokeratina (CKAE1/AE3) je difuzna u tumorima koroidnog pleksusa (IDE i sur., 2010.). Također, bez obzira radi li se o papilomu ili karcinomu,

prilikom označavanja, često je u tumorima koroidnog pleksusa izražena ekspresija VEGF i s njime povezanih receptora, PDGFR α , PDGFR β (MUSCATELLO i sur., 2018.). Do 55% svih CPT-a u jednom istraživanju imalo je citoplazmatsku imunoreaktivnost epitelnih stanica na GFAP, međutim to nije marker specifičan za tumore koroidnog pleksusa (NENTWIG i sur., 2012.). Vezivno tkivo oko krvnih žila je pozitivno na vimentin, dok su neoplastične epitelne stanice negativne. Bazalna membrana ispod epitelnih stanica pozitivna je na laminin (WOLBURG i PAULUS, 2010.). PI kretao se od 2% u CPPu do 40% u CPCA koristeći proliferacijski marker MIB 1 (HIGGINS i sur., 2017., NENTWIG i sur., 2012., WESTWORTH i sur., 2008., WOLBURG i PAULUS, 2010.).

2.2.6.4. Tumori koroidnog pleksusa-diferencijalne dijagnoze

Histološka dijagnoza se za većinu CPP-a može postaviti iz HE evaluacije. No, ponekad se mogu zamijeniti CPCA i papilarni endimomi. U usporedbi s jednolično imunoreaktivnom glijalnom stromom endimoma, tumori koroidnog pleksusa pokazuju snažnu citoplazmatsku imunoreaktivnost svojih epitelnih stanica na citokeratin (AE1/AE3, Lu-5), promjenjivu imunoreaktivnost na GFAP, ali i GFAP imunonegativnu kolagensku stromu. Kao epitelni marker za pojedine humane CPT navodi se transtiretin (TTR), koji je također prisutan kod određenih metastatskih karcinoma ekstraneuralnog podrijetla. S druge strane, astroblastomi kao diferencijalna dijagnoza, mogu se potvrditi zbog snažne GFAP citoplazmatske imunoreaktivnosti. Metastatski karcinomi najčešće se javljaju u parenhimu SŽS-a (siva tvar), dok su CPT usko povezani s moždanom komorom ili pontocerebelarnim kutom (HIGGINS i sur., 2017., WESTWORTH i sur., 2008.).

2.2.7. NEURALNI I MIJEŠANI NEURO-GLIJALNI TUMORI

2.2.7.1. GANGLIOGLIOM I GANGLIOCITOM

2.2.7.1.1. Definicija, učestalost i lokacija ganglioglioma i gangliocitoma

Gangliogliomi i gangliocitomi su rijetki, dobro diferencirani, sporo rastući tumori koji su sastavljeni od neoplastičnih ganglijskih i glijalnih stanica (gangliogliom) ili od jedne neoplastične populacije zrelih ganglijskih stanica (gangliocitom) (UCIDA i sur., 2003.).

Iako se gangliogliomi u ljudi mogu pojaviti u čitavom SŽS-u, pretežno se javljaju u temporalnom režnju, dok su se u pasa (od 4 mjeseca do 5 godina starosti) pojavili u talamusu ili u moždanom deblu. MARTIN i sur. (2022.) opisali su slučaj ganglioglioma u sedmogodišnjeg graničarskog škotskog ovčara s lokacijom u moždanom korteksu, koja još do tada nije bila zabilježena u pasa. Histogeneza ganglioglioma i gangliocitoma i dalje nije u potpunosti razjašnjena (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.7.1.2. Makroskopska obilježja ganglioglioma i gangliocitoma

Gangliogliomi i gangliocitomi su dobro ograničene, ponekad lobulirane, homogene mase čvrste konzistencije koje pritišću okolni parenhim. U pasa i u ljudi, opisana je žarišna kalcifikacija i formiranje cista (UCIDA i sur., 2003.) U slučaju sedmogodišnjeg graničarskog škotskog ovčara s gangliogliomom u moždanom korteksu, MARTIN i sur. (2022.) opazili su da je lijeva moždana polutka veća i mekanije konzistencije u odnosu na desnu moždanu polutku, a na poprečnom presjeku uočili su unutar lijeve polutke mozga fokalnu intraaksijalnu leziju, a lezija se širila od dorzomedijalnog dijela lijevog frontalnog do parijetalnog područja moždanog korteksa, pritom invadirajući okolni cingularni gyrus te je gotovo dosezao septalno područje. Lezija je bila makroskopski slabo definirana, želatinozne konzistencije i sivo

bež boje, ujedno praćena povećanjem susjedne bijele tvari (*corona radiata* i *corpus callosum*) (HIGGINS i sur., 2017., MARTIN i sur., 2022.).

2.2.7.1.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja ganglioglioma i gangliocitoma

Gangliogliomi su mješoviti tumori koji se sastoje od neoplastičnih stanica koje potječu od neurona i glije. Obilježavaju ih abnormalne nakupine i povećana brojnost morfološki atipičnih neurona koji su raspršeni po cijelom tumoru i pomiješani s labavo raspoređenim izdancima i tijelima blijedih neoplastičnih astrocita. Neoplastične neurone pritom karakterizira abnormalna brojnost i lokacija, povećana veličina te su često izobličeni i dolaze u bizarnim oblicima. Također, imaju neorganiziranu Nisslovu tvar, nepravilnu jezgru, a prisutne su i binuklearne stanice.

MARTIN i sur. (2022.) zamijetili su prevladavajuću populaciju neoplastičnih stanica s obilježjima astrocita; stanice su bile nepravilnog do zvjezdolikog oblika, srednje veličine, imale su okrugle ili nepravilne blijede jezgre s labavim kromatinom i eozinofilnom citoplazmom s brojnim fibrilarnim izdancima; često su opažene i binuklearne ili multinuklearne stanice kao i stanični pleomorfizam i anizokarioza. Druga populacija stanica koju su zamijetili MARTIN i sur. (2022.) bila je izmiješana sa prethodno opisanom staničnom populacijom; a sastojala se od brojnih, izoliranih staničnih tjelešaca nalik neuronima s anomalnim morfološkim obilježjima jezgre (dvostruka jezgra i nepravilno oblikovane nuklearne invaginacije) i različitom količinom Nisslove tvari.

Astrocitna komponenta ganglioglioma sadrži GFAP imunoreaktivne izdanke koji tvore labav fibrilarni matriks s blagom nuklearnom atipijom glija stanica što se podudara s astroцитomom II stupnja. Uobičajena je mineralizacija pojedinačnih stanica ili unutar neuropila, no nije izražena neovaskularizacija. U ljudi je većina ganglioglioma klasificirana kao tumori III stupnja.

Gangliocitome karakterizira visoka gustoća stanica nalik ganglijima koje su nepravilno smještene, no nemaju astrocitnu komponentu (UCIDA i sur., 2003.). Trenutno su i gangliogliomi i gangliocitomi klasificirani kao tumori I stupnja (HIGGINS i sur., 2017.).

Imunohistokemijski, oba tumora su pozitivna na uobičajne neuronske markere (SYN, NeuN, fosforilirani neurofilamenti (SMI 31), TNF i protein povezan s mikrotubulima 2 (MAP-2)), iako navedeni markeri ne razlikuju neoplastične od normalnih neurona. Marker neurofilament naglašava abnormalne neuronske izdanke, dok Cresyl-echt-violet (CEV) histokemijsko bojenje naglašava abnormalnu raspodjelu Nisslove tvari, potvrđujući tako displastičan izgled neurona. Astrocitna glijalna komponenta je, kako u izdancima tako i u tijelima stanica, snažno i ravnomjerno imunoreaktivna na GFAP. PI je vrlo nizak na manje od 1% i čini se ograničen na astrocitnu populaciju (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.7.2. CENTRALNI I EKSTRAVENTRIKULARNI NEUROCITOM

2.2.7.2.1. Definicija, učestalost i lokacija centralnog i ekstraventricularnog neurocitoma

Općenito, neurocitomi su dobro diferencirani tumori, s benignim histološkim izgledom koji se očituje različitom arhitekturom uzoraka (HUISINGA i sur., 2008.). Međutim, uzorci koji se najčešće uočavaju su sačasti raspored oligodendroglioma i velika fibrilarna područja koja nalikuju nepravilnim rozetama pineocitoma. U ostalim segmentima, stanice mogu biti raspoređene u palisade ili kao perivaskularne rozete koje oponašaju endotelijom (HUISINGA i sur., 2008.).

Centralni neurocitom je rijedak tumor koji se sastoji od uniformnih okruglih stanica koje potječu od neurona. Smješten je u blizini *foramena* Monro, u lateralnoj moždanoj komori. Utvrđeni su kao intraventricularni tumori unutar lateralnih komora kod dva psa starosti 5 do 6 godina (ROSSMEISL i sur., 2012.). Centralni neurocitomi histološki oponašaju oligodendrogliome, ali se od njih mogu pouzdano razlikovati na temelju svojih karakterističnih imunocitokemijskih i ultrastrukturnih profila.

Ekstraventricularni neurocitomi se kao selične nodularne lezije mogu javiti bilo gdje u parenhimu SŽS-a, no pritom ne zahvaćaju ventrikularni sustav. Opisan je jedan slučaj kod psa, sa smještajem u lumbosakralnom dijelu leđne moždine (HIGGINS i sur., 2017., HUISINGA i sur., 2008.).

2.2.7.2.2. Makroskopska obilježja centralnog i ekstraventricularnog neurocitoma

Makroskopski su dva opisana intraventricularna neurocitoma. Tumor je multilobularne građe, sive boje i prhke koherencije, mjestimično s prisutnim intratumorskim krvarenjima te je uočen rast u lateralnu komoru ili *septum pellucidum*.

Ekstraventricularni neurocitom u leđnoj moždini je makroskopski bio umjereno ograničen i sivkasto-ružičaste boje te pričvršćen za moždane ovojnice (HIGGINS i sur., 2017., HUISINGA i sur., 2008.).

2.2.7.2.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja centralnog i ekstraventrikularnog neurocitoma

Oba intraventrikularna tumora u pasa bila su sastavljena od monomorfne stanične populacije malih okruglih stanica s okruglom centralnom jezgrom i nejasnom citoplazmom formirajući pritom tračke ili otočiće. Također, često se mogla uočiti mikrovaskularna proliferacija, a mitotske figure bile su rijetko zastupljene. Mikroskopski je vrlo sličan oligodendrogliomu (ROSSMEISL i sur., 2012.).

HUISINGA i sur. (2008.) su opisali histološku prisutnost visoko stanične, nodularne ekspanzivne mase unutar bijele tvari koja zauzima gotovo cijelu desnu stranu leđne moždine i tako pomiče desni ventralni sivi rog; tumorske stanice su bile oblikovane u labavo pakirane nakupine u jednoj regiji i u palisade u drugoj regiji. Također, te su stanice ležale na nježnom, fibrilarnom matriksu nalik neuropilu s fokalnim acelularnim područjima različite veličine. Tumorske stanice bile su male do srednje veličine i uniformne u obliku; imale su nejasne stanične granice, oskudnu eozinofilnu citoplazmu s perinuklearnim halo efektom; jezgre su bile okrugle do ovalne, centralno pozicionirane, s točkastim kromatinom i neupadljivim jezgricama (HUISINGA i sur., 2008.).

U ekstraventrikularnom neurocitomu histološki se bile vidljive poneke perivaskularne rozete i neurocitne (engl. *Homer-Wright*) rozete (HUISINGA i sur., 2008.). Navedeni tumori su u ljudi klasificirani kao tumori II stupnja (HIGGINS i sur., 2017.).

U oba intraventrikularna neurocitoma neoplastične stanice su bile snažno imunoreaktivne na SYN i NSE, no rijetko imunoreaktivne na NeuN. Također, tumorske stanice su bile negativne na Olig2, vimentin, S100, TNF i kromogranin A marker. PI utvrđen je imunohistokemijski s markerom MIB-1 te je iznosio 5% (HIGGINS i sur., 2017., ROSSMEISL i sur., 2012.).

2.2.7.2.4. Centralni i ekstraventrikularni neurocitom-diferencijalne dijagnoze

Diferencijalne dijagnoze za centralni intraventrikularni neurocitom uključuju ependimom svijetlih stanica, CPT, meningeom, paragangliom i oligodendrogliom. Zbog ekspresije sinaptofizina koja je najjača u otočićima neuropila i perivaskularnim fibrilarnim obrubima bez stanica (zajedno sa sličnim nalazom kod NSE imunohistokemije) te negativne ekspresije Olig2 i GFAPa (ROSSMEISL i sur., 2012.), neurocitom bi se mogao lako razlikovati od oligodendroglioma i ependimoma (HUISINGA i sur., 2008.). Međutim, CPT i koroidni meningeom moguće je razlikovati od neurocitoma na temelju mikroskopske evaluacije i na temelju nedostatka ekspresije nekih neuronskih markera (SYN, NSE, adhezijska molekula neuralnih stanica (N-CAM) i često NeuN). Paragangliom će pokazivati snažnu imunoreaktivnost na kromogranin A te jasan endokrini obrazac s HE bojenjem pri čemu retikulinska vlakna ocrtavaju stanice u paketićima koji su odvojeni fibrovaskularnom stromom (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.7.3. SPINALNI PARAGANGLIOM

2.2.7.3.1. Definicija, učestalost i lokacija spinalnog paraganglioma

Paragangliom je inkapsuliran i dobroćudan neuroendokrini tumor koji se rijetko javlja, a nastaje iz specijaliziranih stanica neuralnog grebena. Te su specijalizirane stanice neuralnog grebena raspoređene segmentalno i simetrično niz uzdužnu os tijela pritom tvoreći ekstraadrenalni autonomni paraganglijski sustav. Takvi paragangliji se sastoje od gnijezda sačinjenih od glavnih stanica neuroendokrinog podrijetla okruženih s potpornim sustentakularnim satelitskim stanicama. Paraganglijske stanice uglavnom imaju funkciju kemoreceptora i funkcionalnih regulatora simpatičkog živčanog sustava. Osim u leđnoj moždini, tumori se također mogu pojaviti u karotidnom tjelešcu (kemodektom) i u srži nadbubrežne žlijezde (feokromocitom). Međutim, njihova histogeneza vjerojatno potječe od paraganglijskih stanica povezanih s autonomnim krvnim žilama i živcima.

Spinalni paragangliomi se uglavnom pojavljuju kao intraduralni, ekstramedularni tumori unutar *cauda equina* regije leđne moždine. No, ponekad su smješteni i ekstramedularno uzduž spinalnog kanala. U mladih i odraslih pasa te u ždrijebeta uočena je sekundarna invazija spinalnog kanala s ekstraduralnom kompresijom posljedično proširenju primarnih paraganglioma koji su zahvatili primarne torakalne ili abdominalne paraganglije (HIGGINS i sur., 2017., RIZZO i sur., 2008.).

2.2.7.3.2. Makroskopska obilježja spinalnog paraganglioma

Spinalni paragangliomi se makroskopski obično javljaju kao dobro ograničene, izdužene i inkapsulirane mase crvenkaste boje i mekane konzistencije koje mogu biti smještene intra- ili ekstraduralno, ali ekstramedularno u leđnoj moždini (DUCONSEILLE i LOUVET, 2013., HIGGINS i sur., 2017., RIZZO i sur., 2008.). BROWN i sur. (2023.) opisali su spinalni paragangliom u petogodišnje ženke erdel terijera kao ekstraduralnu, inkapsuliranu i lobuliranu, dobro ograničenu masu čvrste konzistencije te blijedo smeđe do bijele boje.

2.2.7.3.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja spinalnog paraganglioma

Dobro diferencirane glavne neuroendokrine stanice su raspoređene unutar režnjića, gnijezda ili snopova koji su okruženi s jednim vanjskim slojem tankih sustentakularnih stanica (strukturalne potporne stanice), a to je sve još dodatno okruženo nježnom fibrovaskularnom mrežom. Endokrine stanice su uniformne, okruglog oblika te imaju okruglu i centralno smještenu blijedu jezgru te eozinofilnu citoplazmu. Moguće je uočiti nekoliko razbacanih normalnih mitotskih figura (DUCONSEILLE i LOUVET, 2013., HIGGINS i sur., 2017., RIZZO i sur., 2008.).

U slučaju spinalnog paraganglioma u petogodišnje ženke erdel terijera, BROWN i sur. (2023.) opazili su gustu staničnost, s poligonalnim stanicama koje su često raspoređene u gnijezda, paketiće i tračke koji leže na nježnoj fibrovaskularnoj stromi; neoplastične stanice imale su jasne granice, obilnu granuliranu i često vakuoliranu citoplazmu i okrugle jezgre s točkastim kromatinskim uzorkom te 1 do 3 izražene jezgrice; anizocitoza i anizokarioza bile su umjereno zastupljene i uočena je prisutnost 1 mitotske figure/10 HPF (2.37 mm²).

Imunohistokemijski, populacija glavnih stanica može se jednostavno prepoznati prema snažnoj uniformnoj imunoreaktivnosti na SYN, NSE, kromogranin A i SMI 31. S druge strane, sustentakularne stanice pokazuju imunoreaktivnost na S-100 i ponekad GFAP. Patognomonična i karakteristična fibrovaskularna mreža oko staničnih paketića tumorskih stanica ("zellballen"), najbolje se može prikazati pomoću Gomori retikulinskog bojila (HIGGINS i sur., 2017.). BROWN i sur. (2023.) su imunohistokemijskom analizom mase otkrili citoplazmatsku imunopozitivnost za neuron-specifičnu enolazu (NSE), kromogranin A (CGA), vimentin, mijelinski bazični protein i S100. Također stanice su bile imunonegativne na pancitokeratin (AE1/AE3), sinaptofizin, GFAP, PNL2, MelanA i CD18.

2.2.8. EMBRIONALNI TUMORI: PRIMITIVNI NEUROEKTODERMALNI TUMORI

Primitivni neuroektodermalni tumori su embrionalni tumori sastavljeni od slabo diferenciranih neuroepitelnih stanica. Također, pojam primitivni neuroektodermalni tumori se koristi za opisivanje malih neoplazmi okruglih stanica središnjeg i simpatičkog živčanog sustava, kao i sličnih tumora mekog tkiva koji se ne mogu lako razlikovati od meduloblastoma i neuroblastoma samo na temelju histoloških obilježja. Pojavljuju se supratentorijalno u moždanom deblu ili u leđnoj moždini (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.8.1. MEDULOBLASTOM

2.2.8.1.1. Definicija, učestalost i lokacija meduloblastoma

Meduloblastomi su opisani u odraslih svinja, mačaka, primata i starijih pasa (3-10 godina starosti) (MANDRIOLI i sur., 2012.). Ovi su tumori smješteni isključivo u polutkama malog mozga, točnije u lateralnim polutkama malog mozga u slučaju pasa i mačaka. Meduloblastomi su vrlo rijetki tumori te je njihova učestalost <1% svih primarnih tumora SŽS-a u pasa. Trenutno se smatra da potječu od matičnih stanica matriksa vanjskog granularnog sloja malog mozga (HIGGINS i sur., 2017., MCLENDON i sur., 2007.).

2.2.8.1.2. Makroskopska obilježja meduloblastoma

Makroskopski, meduloblastomi izgledaju kao dobro ograničene, sivkaste ili ružičaste zrnate mase, mekane konzistencije. Meduloblastomi se nalaze jednostrano u lateralnim polutkama malog mozga ili centralno u vermisu (HIGGINS i sur., 2017.). Također, meduloblastomi se često šire u četvrtu komoru ili ju komprimiraju (HIGGINS i sur., 2017.). U slučaju meduloblastoma u šestogodišnjeg mješanca LAMPE i sur. (2019.) opisali su neoplazmu kao ljubičasto ružičastu masu u desnoj

polutki malog mozga koja se proteže preko središnje linije i ventralno prema moždanom deblu.

2.2.8.1.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja meduloblastoma

Meduloblastomi su histološki građeni od većinom jednolične, tijesno zbijene populacije okruglih do poligonalnih stanica, pri čemu su te stanice često raspoređene u gustostanične ploče ili tračke. Prisutna je oskudna vaskularna stroma, a jezgre tumorskih stanica su obično male, izdužene, hiperkromatske i gusto zbijene (MANDRIOLI i sur., 2012., MCLENDON i sur., 2007.).

Svi meduloblastomi se smatraju visoko zloćudnim i klasificiraju se kao tumori IV stupnja. Nije uobičajena prisutnost neuroblastičnih Homer-Wright rozeta (MCLENDON i sur., 2007.). PI iznosi i do 40%, a prisutne su do 2 mitotske figure po 400X HPF. Često je izražena nekroza pojedinačnih stanica (HIGGINS i sur., 2017.).

LAMPE i sur. (2019.) opisali su gustostaničnu masu sastavljenu od neoplastičnih poligonalnih do izduženih stanica koje su bile raspoređene u guste tračke; stanice su imale varijabilno nejasne granice s oskudnom količinom blijedo eozinofilne citoplazme i velikim okruglim do jajolikim jezgrama; uočena je umjerena anizocitoza i anizokarioza i visok broj mitozs s 58 mitotskih figura u 10 polja (400x). MANDRIOLI i sur. (2010.) zamijetili su da neoplastično tkivo nastaje iz granularnog sloja cerebelarnog korteksa i širi se u leptomeninge i u Virchow-Robinov prostor; neoplastično tkivo se uglavnom sastojalo od čvrstih gnijezda ovalnih do okruglih stanica s hiperkromatskom jezgrom, nejasnom jezgričicom i oskudnom citoplazmom u nježnoj fibrovaskularnoj stromi; uočena je prisutnost 2 do 5 mitotskih figura po polju (400x); između opisanih gnijezda neoplastičnih stanica bila je razasuta manje uočljiva populacija izduženih ili zvjezdastih stanica s tankim citoplazmatskim izdancima koje odgovaraju astrocitima.

Imunohistokemijski, meduloblastomi mogu imunološki reagirati s jednim ili s više neuronskih markera, ovisno o stupnju njihove diferencijacije. Više dosljednom i pouzdanom se pokazala žarišna imunoreaktivnost za panel neuronskih markera SYN, NeuN i MAP-2 nego za NSE (MANDRIOLI i sur., 2012.). Neki slučajevi su bili WT-1 imunoreaktivni, pri čemu dijele ekspresiju ovog markera s ektopičnim

nefroblastomima. GFAP imunoreaktivnost ovisi o prisutnosti astrocitnih stanica koje su koncentrirane na periferiji nodularne varijante tumora, gdje formiraju neoplastične otočiće ili su izmiješane unutar tumorskih stanica (HIGGINS i sur., 2017., MCLENDON i sur., 2007.). LAMPE i sur. (2019.) naveli su da je imunohistokemija za GFAP i sinaptofizin bila difuzno imunonegativna unutar populacije neoplastičnih stanica; sinaptofizin pozitivne stanice bile su rijetke unutar mase što može predstavljati ostatke zarobljenih Purkinje neurona unutar malog mozga, a to implicira opsežnu invaziju meduloblastoma u cerebelarnu foliju. U slučaju meduloblastoma kojeg su opisali MANDRIOLI i sur. (2010.) ekspresija GFAP je bila ograničena na populaciju vretenastih/zvezdastih stanica, što podupire njihovu identifikaciju kao reaktivnih astrocita.

2.2.8.2. NEUROBLASTOM I GANGLIONEUROBLASTOM

Ganglioneuroblastome karakterizira kombinacija nezrelih neuroblastičnih stanica i različitog broja neoplastičnih stanica s naprednom neuronskom diferencijacijom (KUWAMURA i sur., 2004.).

Neuroblastom je rijedak embrionalni tumor koji se može javiti u SŽS-u i u PŽS-u kao središnji ili periferni neuroblastom, a sastoji se od nezrelih neuroblasta (CHOI i sur., 2012., HEADLEY i sur., 2009., HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.8.2.1. Definicija, učestalost i lokacija središnjeg neuroblastoma i ganglioneuroblastoma

Središnji neuroblastomi se uglavnom javljaju supratentorijalno i neuobičajeno u moždanom deblu i leđnoj moždini (CHOI i sur., 2012., HEADLEY i sur., 2009.). Javljaju se vrlo rijetko u pasa s ukupnom učestalosti <1% (CHOI i sur., 2012., HEADLEY i sur., 2009.). Pretežno se ovi tumori javljaju u odraslih pasa mlađe dobi, no također se susreću i u starijih životinja (raspon od 2 mjeseca do 9 godina starosti) (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.8.2.2. Makroskopska obilježja središnjeg neuroblastoma i ganglioneuroblastoma

Središnji neuroblastomi makroskopski izgledaju kao dobro ograničeni tumori sivkaste boje i mekane do umjereno čvrste konzistencije. Makroskopski, središnji neuroblastomi na raznim supratentorijalnim lokacijama u SŽS-u imaju isti izgled kao meduloblastomi (CHOI i sur., 2012., HEADLEY i sur., 2009., MCLENDON i sur., 2007.). KUWAMURA i sur. (2004.) opisuju ganglioneuroblastom kao masu sive boje koja se širi od desnog čeonog režnja do talamusa; na prerezu su se mogla uočiti bijela žarišta i edematozna područja (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.8.2.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja središnjeg neuroblastoma i ganglioneuroblastoma

Histološki se neuroblastomi sastoje od prilično uniformne populacije stanica okruglog do ovalnog oblika, s velikim hiperkromatskim jezgrama i malom količinom citoplazme, a umjerenim do visokim brojem mitozama. Opisane stanice često pokazuju sklonost prema palisadnoj formaciji i stvaranju neuroblastičnih (Homer-Wright) rozeta. Očita je histološka sličnost između neuroblastoma i meduloblastoma (CHOI i sur., 2012., MCLENDON i sur., 2007.). U slučaju ganglioneuroblastoma u osmomjesečnog zlatnog retrivera, KUWANMURA i sur. (2004.) opazili su prisutnost velikih stanica i kompaktnih nezrelih stanica; velike stanice su imale okruglu jezgru i obilnu eozinofilnu citoplazmu koja je povremeno imala kratke izdanke; opisane stanice su često sadržavale Nisslovu tvar, što se jasno moglo uočiti posebnim histokemijskim bojama; među velikim stanicama također su se mogle opaziti binuklearne tumorske stanice. Male nezrele stanice su imale nejasne citoplazmatske granice, oskudnu citoplazmu i okruglu do vretenastu jezgru, a odgovarale su neuroblastima; te male stanice su bile često raspoređene u gnijezda ili vrpce (HIGGINS i sur., 2017., KUWANMURA i sur., 2004.).

Imunohistokemijski, uobičajeni neuronski (npr. SYN, NeuN, MAP-2, NSE, SMI 31, TNF) ili glijalni (npr. nestin, GFAP, Olig2) markeri i CD99 mogu biti izraženi žarišno ili difuznije (CHOI i sur., 2012., MANDRIOLI i sur., 2012., MCLENDON i sur., 2007.). CD99 je membranski glikoprotein čija se prisutnost u Ewingovom sarkomu u ljudi koristi za razlikovanje navedenog sarkoma od ostalih

tumora nalik primitivnim neuroektodermalnim tumorima, a na sličan način može biti učinkovit u identifikaciji takvih tumora u pasa (HIGGINS i sur., 2017., MCLENDON i sur., 2007.). KUWANMURA i sur. (2004.) naveli su da je u ganglioneuroblastomu, imunohistokemija otkrila pozitivno obojenje za neurofilamente visoke molekularne težine u citoplazmi i izdancima velikih stanica; s druge strane, velike stanice bile su imunonegativne na GFAP. U populaciji malih nezrelih stanica bila je izražena imunonegativnost na neurofilamente i GFAP. Imunohistokemija sinaptofizina otkrila je mala žarišta pozitivnog imunoobojenja u strukturama nalik sinapsama kroz cijeli tumor; uočeno je relativno malo PCNA pozitivnih stanica, isključivo u komponenti neuroblastičnih stanica (KUWANMURA i sur., 2004.).

2.2.8.3. MEDULOEPITELIOM

Ova varijanta tumora još uvijek nije prepoznata u domaćih životinja, no opisane su metastaze u mozak iz primarnog psećeg intraokularnog teratoidnog meduloepitelioma. Meduloepiteliom je iznimno rijedak humani, pedijatrijski zloćudan tumor SŽS-a. Histološki ga obilježava papilarni, lobularni ili trabekularni raspored neoplastičnog neuroepitela koji potječe iz subependimskog epitela i oponaša embrionalnu neuralnu cijev (HIGGINS i sur., 2017., MCLENDON i sur., 2007.).

2.2.8.4. EPENDIMOBLASTOM

Ependimoblastom je vrlo rijedak ljudski embrionalni tumor mozga. HEADLEY i sur. (2009.) opisali su ependimoblastom kao veliku, meku, hemoragičnu masu sa smještajem u dorzalnog talamusu, dok moždano deblo nije bilo makroskopski zahvaćeno.

Histološki ga obilježavaju prepoznatljive višeslojne rozete, a tvore ih koncentrični stanični prstenovi smješteni oko oštro definiranog središnjeg praznog

lumena. Smatra se da opisane rozete označavaju diferencijaciju endocitoma u inače vrlo malignom tumoru (WIPPOLD i PERRY, 2006.). HEADLEY i sur. (2009.) uočavaju male, okrugle do jajolike tumorske stanice raspoređene u tračke, s centralnom ili paracentralnom jezgrom, oskudnom do obilnom eozinofilnom granuliranom citoplazmom te nejasnu staničnu membranu; stanice su povremeno bile raspoređene u obliku endocitovskih rozeta, a neke nakupine neoplastičnih stanica su imale radijarni perivaskularni raspored, što odgovara perivaskularnim pseudorozetama. Neoplastične stanice su bile mitotski aktivne i pokazivale su umjereni pleomorfizam i anizokariozu. Mitotska aktivnost je bila najizraženija u područjima formiranja rozeta (HEADLEY i sur., 2009.).

Ovi su tumori u ljudi bili imunohistokemijski različito imunoreaktivni na vimentin, S100, GFAP i citokeratine (MCLENDON i sur., 2007.). Većina tumorskih stanica je bila imunopozitivna na NSE, no to je uočeno u jednom žarištu unutar tumora; GFAP je bio idući marker s najvećom ekspresijom, s multifokalnom distribucijom. Za većinu stanica koje su pokazivale ekspresiju NSE, smatralo se da su neuroblastičnog podrijetla, dok su GFAP pozitivne stanice objašnjene kao nediferencirani astrociti (HEADLEY i sur., 2009.).

U diferencijalnoj dijagnozi mora biti uključen anaplastični endocitom, a pomoć u razlikovanju anaplastičnog endocitoma od endocitoblastoma predstavlja prisutnost perivaskularnih pseudorozeta, jednoslojnih endocitovskih rozeta i imunoreaktivnost isključivo na GFAP (WIPPOLD i PERRY, 2006.). Konačna dijagnoza endocitoblastoma postavlja se na temelju procjene dobi, lokacije, histologije i imunohistokemijskog profila (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.9. EKTOPIČNI NEFROBLASTOM TORAKOLUMBALNOG DIJELA LEĐNE MOŽDINE U PASA

2.2.9.1. Definicija, učestalost i lokacija ektopičnog nefroblastoma

Ektopični nefroblastom je jedinstveni tumor leđne moždine pasa koji se trenutno smatra rezultatom neoplastične transformacije ektopičnog metanefričkog blastema zarobljenog između *dure mater* i leđne moždine u razvoju. Navedeni tumor se može javiti u mladim pasa različitih pasmina. Također se javlja i u čistokrvnih i križanih pasmina, između 5 mjeseci i 4 godine starosti (medijan 14 mjeseci), no bez potvrđene spolne ili pasminske predispozicije (BREWER i sur., 2011.). Pretpostavlja se da su predisponirani psi velikih pasmina, osobito njemački ovčari i retrieveri (LIEBEL i sur., 2011.). Ektopični nefroblastom čini oko 1 % svih primarnih tumora SŽS-a u pasa, stoga se ne smatra uobičajenim, ali važno ga je prepoznati u zahvaćenoj dobnoj skupini jer se klinički očituje kao uni- ili bilateralna progresivna ataksija, pareza ili paraliza.

Primarni tumor se uglavnom nalazi između T10 i L3 segmenta leđne moždine. Intraduralne tumorske metastaze ili drugačije primarno mjesto tumora, između L4 i L6 segmenta leđne moždine, su rijetko opisani. Čini se da tumor nastaje te se širi iz intraduralno-ekstramedularnog mjesta ili iz intramedularnog mjesta, ali o histogenezi se i dalje samo pretpostavlja. Također, u pasa su opisani i primarni bubrežni nefroblastomi sa široko rasprostranjenim metastazama u lumbalne kralješke, s ekstraduralnom kompresijom leđne moždine, te s metastazama u koštanu srž. Međutim, takvi se tumori citološki vrlo razlikuju od primarnog spinalnog ektopičnog nefroblastoma (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.9.2. Makroskopska obilježja ektopičnog nefroblastoma

Ektopični nefroblastom može se javiti kao solitarna ili višestruka, dobro ograničena, bezbojna, sivkasto-ružičasta masa mekane konzistencije i duljine do 2 centimetara. Takva masa može djelomično zamijeniti leđnu moždinu na torakolumbalnom segmentu s intramedularnim i ekstramedularnim intraduralnim rastom (BREWER i sur., 2011., TRASLAVINA i sur., 2013.). KAMPOURI i sur.

(2019.) opisali su ektopični nefroblastom kao lentiformnu, intraduralno-ekstramedularnu, multilobularnu, djelomično cističnu proliferaciju s opsežnom kompresijom lateralnog dijela leđne moždine, što je dovelo do smanjenja izvornog promjera za 75%. Opisana je i ekstraduralna ekspanzija (BREWER i sur., 2011., HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.9.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja ektopičnog nefroblastoma

Histološki se ektopični nefroblastom sastoji od 3 stanične populacije, a čine ih stanice blastema, epitelne stanice koje formiraju tubule i/ili glomeruloidne strukture i mezenhimska populacija fibroznih vretenastih stanica (BREWER i sur., 2011., TRASLAVINA i sur., 2013.).

Epitelna komponenta tumora se sastoji od tubula i acinarnih struktura koje su obrubljene jednoslojnim cilindričnim do pseudovišeslojnim cilindričnim epitelom, koji ponekad tvori glomeruloidnu komponentu izmiješanu s bazofilnim jezgrama od poligonalnih stanica blastema. U većini područja se oko navedenih epitelnih struktura može uočiti jasno definirana vanjska granična membrana. Jezgre su hiperkromatske te sadrže povećane jezgrice. Zastupljenost mitotskih figura može biti umjerena do brojna.

Čvrsta komponenta tumora se sastoji od jajolikih stanica koje su raspoređene u plahte bez uzorka ili isprepleteni snopovi.

Vretenaste stanice imaju jajoliku jezgru i malu količinu eozinofilne citoplazme s nejasnim staničnim granicama (BREWER i sur., 2011., HIGGINS i sur., 2017., TRASLAVINA i sur., 2013.).

KAMPOURI i sur. (2019.) uočili su da je lezija uglavnom bila epiteloidnog tubularnog histološkog uzorka, s ocrtanim cističnim i vrlo staničnim čvrstim dijelovima te s povremenim glomeruloidnim obilježjima. Također, uočena je multifokalna diferencijacija vrčastih stanica. Ciste su varirale u veličini i sadržavale su flokulentni mukoidan sadržaj i odljuštene stanice. Između površinskih struktura bile su prisutne polimorfne vretenaste stanice s visokim stupnjom bazofilije, anizocitozom i anizokariozom, a imale su okrugle do izdužene jezgre, izrazito hiperkromatičan, grubi kromatin i pojedina područja s parakromatskom vakuolizacijom. Između tubularnih struktura bila su razasuta mala epiteloidna gnijezda. Tubularne strukture su se sastojale

od ovalnih stanica s eozinofilnom, nejasnom citoplazmom i hipokromatskim okruglim do ovalnim jezgrama te malim centralnim ili paracentralnim jezgricama (KAMPOURI i sur., 2019.).

Imunohistokemijski, epitelne tubularne i acinarne stanice bile su snažno pozitivne na citokeratin, dok su mezenhimalne stanice bile pozitivne na vimentin (TAGAWA i sur., 2020.). Antigenski marker Wilmsov tumorski genski proizvod engl. *Wilm's tumor gene product* (WT-1), je snažno imunoreaktivan na jezgre stanice blastema u glomeruloidnim strukturama (BREWER i sur., 2011., TRASLAVINA i sur., 2013.). Rutinski neuronski (SYN, NeuN, TNF) i glijalni markeri (Olig2, GFAP) ne pokazuju imunoreaktivnost (BREWER i sur., 2011., TRASLAVINA i sur., 2013.). PI (MIB-1) iznosi do 90% u epitelnoj komponenti, međutim može biti minimalan ili ekvivalentan u ostalim tipovima stanica (HIGGINS i sur., 2017., TRASLAVINA i sur., 2013.).

2.2.10. MENINGEOMI

2.2.10.1. Definicija, učestalost i lokacija meningeoma

Meningeomi nastaju iz meningotelijalnih stanica (arahnoidalne kapice) koje oblažu arahnoidne resice. Meningotelijalne stanice mogu, u ljudi i u pasa, pokazivati širok raspon različitih epitelnih i mezenhimskih obilježja na svojim predilekcijskim mjestima. Predilekcijska mjesta meningeoma nalaze se unutar ekstraaksijalno kraniospinalne osi, uglavnom u subduralnim leptomeningama (PERRY, 2010., STURGES i sur., 2008.). Meningeomi su najčešći primarni tumori mozga u pasa (do 45%) i mačaka (60%), dok su u konja, goveda i svinja sporadično zabilježeni.

MOTTA i sur. (2012.) su u sklopu svog pregleda naveli da su intrakranijalni meningeomi u pasa, ali i mačaka dijagnosticirani s istovremenim neuralnim (oligodendrogliom i meningoangiomatoza) (GINEL i sur., 2009., SNYDER i sur., 2006.). S tim u vezi, u 19% pasa meningeom se razvije uz već prisutnu drugu intrakranijalnu neoplazmu (SNYDER i sur., 2006.).

U pasa se meningeomi javljaju s rastućom učestalošću nakon srednje životne dobi, s medijanom od 10 godina života (raspon 1-16 godina). Za razliku od meningeoma u ljudi, u pasa nije opisana predispozicija u ženki. Prisutna je znatno veća učestalost meningeoma u pojedinim pasmina pasa (bokser i zlatni retriever). Japanska studija koja je provela analizu podataka o 186 psećih intrakranijalnih tumora, pokazala je pasminsku predispoziciju za meningeome u dugodlakih škotskih ovčara, zlatnih retrievera, minijaturnih šnaučera i škotskih terijera (KISHIMOTO i sur., 2020.). Druge studije povezale su učestale dijagnoze meningeoma s dolicefaličnim pasminama (SONG i sur., 2013.).

U pasa, meningeomi nastaju u regiji u okolini lubanjskog svoda, uključujući olfaktornu i frontalnu regiju, lubanjsku šupljinu, optičku hijazmu i supraselarne i paraselarne regije (STURGES i sur., 2008.). Oko 82% svih meningeoma se pojavljuje intrakranijalno, 15% se nalazi intraspinalno, dok se oko 2-3% meningeoma pojavljuje u retrobulbarnom području (MOTTA i sur., 2012., STURGES i sur., 2008.). Učestalost meningeoma se smanjuje kaudalno kroz SŽS, vjerojatno zbog smanjene gustoće arahnoidnih stanica (MILLER i sur., 2019.a). Meningeomi u pasa se očituju kao solitarni, dobro ograničeni tumori koji rastu kompresijskom ekspanzijom ili infiltracijom u ispodležeci neuropil.

Većina meningeoma je histološki klasificirana (humani WHO sustav) kao benigni tumori I stupnja (56%), zatim atipični tumori II stupnja (43%) ili rijetko kao maligni tumori III stupnja (1%) (STURGES i sur., 2008.). Maligni meningeomi u ljudi koji se javljaju vrlo rijetko, mogu metastazirati u pluća, pleuru, kosti i jetru, dok su u pasa opisane samo plućne lokacije.

Intraduralni meningeomi u leđnoj moždini se najčešće javljaju u vratnim i lumbosakralnim segmentima, često s uklještenjem korijena spinalnih živaca te ponekad sa sekundarnom intramedularnom ili ekstraduralnom infiltracijom (MOTTA i sur., 2012.). Na meningeome leđne moždine u pasa, teško je primijeniti histološke kriterije humanog WHO klasifikacijskog sustava zbog njihovih slabije definiranih citoloških obilježja.

Meningeomi u ljudi se povezuju s tumorima dojke i prethodnim traumama, no takvi predisponirajući faktori nisu utvrđeni kod spontanih meningeoma u životinja (PERRY, 2010., STURGES i sur., 2008.). U ljudi je u većini meningeoma zabilježena ekspresija receptora steroidnih hormona, estrogen ($ER\alpha$) i progesteron (PR); pritom je prisutnost $ER\alpha$ povezana s povećanom proliferacijom i razvojem tumora visokog stupnja, dok je visoka ekspresija PR povezana s tumorima I stupnja prema WHO klasifikacijskom sustavu (PRAVDENKOVA i sur., 2006.).

U pasa je većina tumorskih granica meningeoma oštra, a efekt duralnog repa u moždane ovojnice podupire ekstraaksijalno podrijetlo. Na FLAIR sekvencama, većina meningeoma ima opsežan difuzan ili peritumorski edem. Također se u jednoj trećini svih tumora, bez obzira na lokaciju, mogu uočiti velike cistične strukture koje su ispunjene tekućinom (HIGGINS i sur., 2017., MOTTA i sur., 2012., STURGES i sur., 2008.).

2.2.10.2. Makroskopska obilježja meningeoma

Makroskopski se meningeomi pasa najčešće očituju kao dobro ograničene, često lobulirane, zrnaste mase čvrste konzistencije. Opisane mase obično imaju širokobaznu ili pedunkularnu vezu sa prekrivajućim moždanim ovojnicama. Isto tako, meningeomi obično imaju širokobaznu vezu na mjestu gdje nailaze na lubanju i jasne tumorske margine (MILLER i sur., 2019.a). Neki meningeomi također sadrže

intratumorsku tekućinu, velika cistična područja, intratumorsku mineralizaciju, kalvarijsku hiperostozu ili se očituju znakom duralnog repa na MRI snimkama (BENTLEY, 2015.). Znak duralnog repa vjerojatno predstavlja zadebljanje *dure mater* i može upućivati na dijagnozu meningeoma (TAEK-YOON i sur., 2024.).

U rjeđim slučajevima, meningeomi mogu preko moždanih ovojnica tvoriti mase nalik plaku. U takvoj manifestaciji, meningeom se značajno proširi preko površine mozga i često infiltrativno urašta u okolni neuroparenhim (MILLER i sur., 2019.a). To se najčešće uočava oko ventralnog dijela moždanog debla, osobito duž baze lubanje (RISSI, 2015.).

U pasa se meningeomi obično nalaze u regiji olfaktornog bulbusa i frontalnih režnjeva, međutim mogu se pojaviti bilo gdje na površini moždanih polutki (MOTTA i sur., 2012., STURGES i sur., 2008.). Supratentorijalno meningeomi češće se javljaju nad moždanim ovojnicama konveksiteta nego bazilarnih mjesta te najrjeđe zahvaćaju *falx cerebri*. Meningeomi u bazilarnim moždanim ovojnicama rastu oko optičke hijazme i supraselarne regije. Također, mogu biti čvrsto pričvršćeni za moždano deblo ili *tentorium cerebelli*.

Putem lokalne kompresije iza intaktnih moždanih ovojnica, meningeomi obično formiraju udubljena unutar moždanog tkiva, iz kojeg se lako mogu ukloniti. No, invazivniji tipovi tumora će se duboko infiltrirati u moždani parenhim. Meningeomi makroskopski izgledaju kao mesnate, zrnaste mase izrazito crvene boje, no prilikom fiksacije poprimaju bež do sivu ili bijelu boju. Meningeomi u obliku plaka su obično snažno pričvršćeni za intrakranijalne bazilarne moždane ovojnice kao lokalizirano baršunasto zadebljanje resica. Također, meningeomi mogu sadržavati velike strukture ispunjene tekućinom nalik cistama (STURGES i sur., 2008.).

Invazivni tipovi intrakranijalnih meningeoma su osobito skloni razvoju peritumorskog vazogenog edema u okolnoj bijeloj tvari, a to može pogoršati učinak mase s posljedičnim sekundarnim pomacima i cerebralnom i cerebelarnom hernijacijom (HIGGINS i sur., 2017., MOTTA i sur., 2012., STURGES i sur., 2008.).

2.2.10.3. Histološka obilježja i klasifikacijski sustav meningeoma

Meningeomi pasa pokazuju značajnu ukupnu biološku sličnost s meningeomima u ljudi pa je iz tog razloga sve više u upotrebi primjena kriterija najnovijeg (2007.) humanog WHO klasifikacijskog sustava za histološku klasifikaciju i gradaciju meningeoma u pasa. Pritom se kao jedini nedostatak navodi što tim kriterijima nije potvrđena visoka razina korelacije sa kliničkom i prognostičkom točnosti, a koja je dokazana u ljudskim histološkim varijantama (MONTOLIU i sur., 2006., MOTTA i sur., 2012., SCHONIGER i sur., 2013., STURGES i sur., 2008.).

Ključna obilježja meningeoma koja se mogu često uočiti su: formiranje vijuga, psamoma tjelešca te citološka obilježja kao što su nuklearne citoplazmatske invaginacije i intranuklearne uzdužne prečke.

Humani WHO sustav klasificira tumore prema njihovom glavnom histološkom podtipu, dok im stupanj ovisi o njihovim specifičnim citološkim značajkama. Tako su u daljnjem tekstu navedeni kriteriji za tumore II stupnja i tumore III stupnja, međutim ako ti kriteriji nisu zadovoljeni, tada predmetni tumor ostaje klasificiran kao tumor I stupnja. Čimbenik koji može dodatno zakomplicirati složen postupak klasifikacije i gradacije meningeoma je činjenica da se mnogi pseći meningiomi I stupnja očituju mješavinom više od jednog histološkog podtipa (STURGES i sur., 2008.).

U domaćih životinja, meningeomi su, prema morfološkim obilježjima stanica, svrstani u podtipove (PINTUS i sur., 2016.). S obzirom na složenu histogenezu i divergentni fenotip meningeoma, trenutno je opisano nekoliko histoloških podtipova meningeoma u pasa, uključujući meningotelijalne, fibroblastične, prijelazne, psamomatozne, angiomatozne, mikrocistične, sekretorne, atipične, hordoidne, svijetlostanične, papilarne, zrnatostanične i anaplastične podtipove (HIGGINS i sur., 2017., MONTOLIU i sur., 2006., STURGES i sur., 2008.). U pasa je opisano nekoliko varijanti meningeoma s neobičnim žarišnim obilježjima, poput papilarnog meningeoma sa sekretornim uzorcima i miksoidni meningeom s rabdoidnim obilježjima (SCHÖNIGER i sur., 2013.). U različitim podtipovima meningeoma, posebno su dobro sačuvane karakteristike jezgre koje mogu pomoći u usmjeravanju dijagnoze na manje uobičajene podtipove (MILLER i sur., 2019.a). U nedostatku mogućih podataka o budućim rezultatima kod pasa, trenutno se preporučuje uključivanje tih podtipova uzoraka u konačnu dijagnozu i navođenje koji je podtip

dominantan. U daljnjem tekstu su navedeni okvirni opisi podtipova koji se najčešće javljaju u pasa (PERRY, 2010.).

Podtipovi meningeoma I stupnja

Histološki podtipovi meningeoma klasificiranih kao I stupanj uključuju (MONTOLIU i sur., 2006., MOTTA i sur., 2012., PERRY, 2010., SCHONIGER i sur., 2013., STURGES i sur., 2008.): meningotelijalan meningeom, fibrozan (fibroblastičan) meningeom, prijelazan meningeom, psamomatozan meningeom, angiomatozan (vaskularan) meningeom, mikrocističan meningeom, sekretoran meningeom. U pasa, najčešći podtipovi meningeoma I stupnja (56%) su redom prijelazni, meningotelijalni, mikrocističan i psamomatozan meningeom (HIGGINS i sur., 2017.).

Prijelazne (mješovite) meningeome čini meningotelijalni i fibrozni uzorak, na način da oba uzorka čine značajan dio neoplazme (MILLER i sur., 2019.a). Također, uočava se više sincicijskih nakupina stanica ili koncentričnih početnih vijuga koje se odvajaju u dobro ograničene režnjiće, često prošarane regijama meningotelijalnih stanica. Povremeno se stvaraju psamoma tjelešca sa srži sastavljenom od središnje hijalinizacije, nekroze i mineralizacije unutar vijuga (HIGGINS i sur., 2017.).

Meningotelijalne meningeome formiraju tračci meningotelijalnih stanica, često s nejasnim vijuganjem (MILLER i sur., 2019.a). Također, te stanice imaju izduženu do jajoliku jezgru i istaknutu pojedinačnu jezgricu sa nježnim heterokromatinom. Citoplazma je obilna i homogena, no citoplazmatske granice su nejasne. Pojava intranuklearnih citoplazmatskih evaginacija može biti uobičajena (HIGGINS i sur., 2017.).

Psamomatozni meningeomi sadrže obilje mineraliziranih konkreција (psamoma tjelešaca) koje su prisutne u središtu meningotelijalnih vijuga. Ovaj podtip se dijagnosticira samo ako prevladavajući histološki uzorak čine psamoma tjelešca pošto se mali broj psamoma tjelešaca može uočiti u brojnim podtipovima psećih meningeoma (MILLER i sur., 2019.a). Kod psamomatoznih meningeoma, u pozadini je prisutan prijelazni uzorak s dominantnim stvaranjem vijuga s velikim brojem psamoma tjelešaca po cijelom tumoru (HIGGINS i sur., 2017.).

Angiomatozni (vaskularni) meningeomi su visoko vaskularizirani (MILLER i sur., 2019.a). U ovome podtipu meningeoma, više od 50% površine zauzimaju krvne

žile te je u pozadini ovog tumora prisutno mnoštvo istaknutih malih dilatiranih krvnih žila (HIGGINS i sur., 2017.).

Mikrocistični meningeomi je relativno čest podtip u pasa, a očituje se velikim vakuolama različitih veličina koje se razvijaju u neoplastičnim stanicama koje se često spajaju i tako formiraju velike ciste unutar tumora (SALVADORI i sur., 2011.). Važno je napomenuti da se dijagnoza mikrocističnog meningeoma treba postaviti samo ako prevladava mikrocističan uzorak pošto su fokalne i multifokalne mikrocistične promjene česte u brojnim podtipovima psećih meningeoma (MILLER i sur., 2019.a). Stanice mikrocističnih meningeoma su vretenastog oblika i sadrže izdužene jezgre. Izdanci tih stanica su labavo raspoređeni i križaju se pritom tvoreći male, prozirne, prazne, unutarstanične i izvanstanične vakuole ili mikrociste. Takva područja mogu biti izmiješana s drugim žarištima koja su više prijelaznog/fibroznog uzorka. U ovom podtipu meningeoma također mogu biti prisutne velike makrociste (HIGGINS i sur., 2017.). U slučaju mikrocističnog meningeoma unutar četvrte moždane komore kojeg su opisali SALVADORI i sur. (2011.), neoplastično tkivo je bilo okruženo normalnim ependimskim stanicama, a karakterizirao ga je labav mikrocističan izgled zbog prisutstva izvanstaničnih prostora različitih oblika i veličina koji su bili omeđeni citoplazmatskim izdancima zvjezdastih neoplastičnih stanica; stanice su imale izdužene izdanke, ovalnu jezgru, točkasti kromatin i nejasne jezgrice; uočena je umjerena anizocitoza i anizokarioza i 1 do 2 mitoze/HPF. Također, stanice je podupirala nježna fibrovaskularna stroma, a u čvršćim komponentama tkiva su se nalazile tipične male meningotelijalne vijuge. Veće cistične strukture bile su prazne ili ispunjene oskudnim, blago eozinofilnim i PAS-negativnim sadržajem. Neoplaziju su histološki karakterizirale stanice s izduženim izdancima koji daju mikrocističan izgled, s povremenim meningotelijalnim vijugama (SALVADORI i sur., 2011.).

Fibroblastični (fibrozni) meningeomi su rijetki, a čine ih vretenaste stanice s obilnim taloženjem kolagena (MILLER i sur., 2019.a). Stanice su vretenastijeg oblika nego u meningotelijalnom podtipu i imaju izduženiju jezgru. Također, opisane stanice često tvore isprepletene snopove ili tokove između kojih se nalaze kolagena vlakna različite gustoće. Ponekad se uočava sklonost stvaranju vijuga. Ovaj podtip se često javlja s mikrocističnim podtipom meningeoma (HIGGINS i sur., 2017.).

Sekretorni meningeom karakterizira prisutnost žlijezda nalik epitelu (koje su imunoreaktivne na citokeratin) koje sadrže prepoznatljive eozinofilne PAS-pozitivne

okrugle globularne strukture. Te su strukture ispresijecane s konvencionalnijim područjima meningeoma (HIGGINS i sur., 2017.).

Podtipovi atipičnog meningeoma II stupnja

II stupanj se odmah dodjeljuje pojedinim histološkim varijantama na temelju njihovog agresivnog biološkog ponašanja (PERRY, 2010., STURGES i sur., 2008.). Također, meningeomu se dodjeljuje atipična klasifikacija kad sadrži 1 ili više uobičajenih histoloških obrazaca, ≥ 4 mitoze/10 HPF (400x) ili najmanje 3 od 5 sljedećih citoloških kriterija: gubitak normalne arhitekture uzorka, stanice s visokim omjerom jezgre/citoplazme, nuklearna atipija ili makronukleusi, hipercelularnost, spontana nekroza (HIGGINS i sur., 2017., STURGES i sur., 2008.).

Važno je napomenuti da su u psećim meningeomima područja nekroze česta te se nebi trebala prekomjerno tumačiti kao indikacija atipičnog meningeoma. Iako granična vrijednost za broj mitozu iznosi 4 mitotskih figura/10HPF (400x), a bazira se na kriterijima ljudskog WHO klasifikacijskog sustava za meningeome, tek je potrebno utvrditi je li takva granična vrijednost prikladna za meningeome pasa ili bi utvrđivanje mitotske aktivnosti (Ki-67, AgNOR) bilo prediktivnije (MILLER i sur., 2019.a).

Hordoidni meningeomi imaju okrugle jezgre i veliku količinu eozinofilne citoplazme koja može sadržavati vakuole, a stanice stvaraju dugačke niti ili trabekule koje su odvojene prozirno plavim mukoidnim intersticijskim matriksom. Također, ovaj je podtip svrstan u kategoriju II stupnja zbog svog agresivnog ponašanja, benignom morfološkom izgledu (HIGGINS i sur., 2017.).

Svjetlostanični meningeom se rijetko javlja, a karakteriziraju ga plahte poligonalnih stanica sa svijetlom citoplazmom zbog glikogenskog sadržaja.

PAS-pozitivno citoplazmatsko obojenje otporno na dijastazu potvrđuje akumulaciju glikogena unutar stanica (HIGGINS i sur., 2017.).

Maligni meningeom III stupnja

Maligni meningeom III stupnja obuhvaća papilarni i rabdoidni histološki podtip. Tumore unutar ove klasifikacije definira njihova izrazita stanična anaplazija i visoka mitotska aktivnost: >20 mitozu/10 HPF. Mitotske figure su atipične, a prisutna je i nekroza i infiltrativan rast. Zbog jake anaplazije, za potvrdu dijagnoze često je potrebna primjena imunohistokemije i TEM-a (MOTTA i sur., 2012., PERRY, 2010., STURGES i sur., 2008.). Ovaj podtip se javlja izrazito rijetko u pasa.

Papilarni meningeom se sastoji od brojnih pseudorozeta (MANDARA i sur., 2015.). Iako to može biti prevladavajući histološki uzorak, papilarne promjene se mogu javiti i kao fokalne promjene unutar meningeoma. Podaci potvrđuju da su papilarni meningeomi često agresivni podtipovi meningeoma u pasa s visokim stupnjem recidiva (MANDARA i sur., 2015.). To ukazuje na malignije biološko ponašanje ovih tumora u pasa, što je analogno papilarnom podtipu meningeoma u ljudi (MANDARA i sur., 2015.). Papilarni meningeom je vrlo agresivan tumor čiji uzorak tvore meningotelijalne stanice koje se šire oko središnje vaskularne srži u papilarnoj formaciji. Izdanci meningotelijalnih stanica koji se sužavaju završavaju na središnjim žilama, tvoreći istaknutu perivaskularnu zonu bez stanica oponašajući tako formiranje vaskularnih pseudorozeta. Često su široki tračci meningotelijalnih stanica isprekidani između papilarnih područja (HIGGINS i sur., 2017.).

Rabdoidni meningeom karakteriziran je s labavo kohezivnim tračcima stanica s prepoznatljivom rabdoidnom morfologijom što uključuje velike, jedre stanice s obilnom eozinofilnom citoplazmom, paranuklearne hijalinske inkluzije, ekscentrične jezgre s izloženim kromatinom i istaknutim jezgricama te polifenotipski imunohistokemijski profil (MATYJA i GRAJKOWSKA 2014., VAUBEL i sur., 2016.). Tipično ultrastrukturno obilježje rabdoidnog meningioma koje se koristi za izvorni opis, a trenutno je zlatni standard za definiranje "pravog rabdoidnog fenotipa" meningeoma je prisutnost vijuga intermedijarnih filamenata (identificiranih imunopozitivnošću na vimentin) koji često zarobljuju stanične organele (MATYJA i GRAJKOWSKA, 2014., PERRY i BRAT, 2010., VAUBEL i sur., 2016.). Ovaj histološki podtip je također rijedak u pasa. Većina stanica ima morfološke značajke maligne varijante III stupnja (npr. nekroza, anaplazija i visok broj mitoz) (HIGGINS i sur., 2017.).

Podtip meningeoma zrnatih stanica (granularni meningeom) sastoji se od velikih meningotelijalnih stanica sa brojnim PAS-pozitivnim granulama unutar citoplazme. Međutim, potrebno je utvrditi razlikuje li se taj podtip od intrakranijalnog tumora zrnatih stanica u pasa. Vjerojatno je da zapravo predstavljaju isti entitet obzirom da se meningotelijalne vijuge mogu uočiti u tumorima zrnatih stanica SŽS-a pasa pomoću metodičke histološke analize (TAKEUCHI i sur., 2008.).

Još jednim važnim histološkim nalazom, osobito u meningotelijalnim/prijelaznim meningeomima u cerebelopontinskom kutu, smatraju se intratumorska područja gustih žarišnih infiltracija polimorfa sa ili bez ispod ležećih

područja nekroze tumorskih stanica (HIGGINS i sur., 2017., MOTTA i sur., 2012., STURGES i sur., 2008.).

2.2.10.4. Imunohistokemijska obilježja meningeoma

Meningeomi su, neovisno o svojoj histološkoj klasifikaciji, uniformno i snažno imunoreaktivni na vimentin (MONTOLIU i sur., 2006., MOTTA i sur., 2012., PERRY, 2010.). Vimentin je tipičan imunohistokemijski marker za detekciju svih podtipova meningeoma, čak i anaplastičnih meningeoma, a većina njih također pokazuje ekspresiju proteina S100 (SNYDER i sur., 2006.). Pojedini slučajevi pokazuju ekspresiju NSE (MONTOLIU, 2006.). Isto tako, u mnogim meningeomima, između stanica se taloži laminin koji može biti nepravilan (JOHNSON i sur., 2014.).

Neki meningeomi imaju varijabilnu, žarišnu ekspresiju citokeratina niske i/ili visoke molekularne težine, koja se najbolje prikazuje citokeratinskim koktelom od protutijela Lu5 (pancitokeratin) (MONTOLIU i sur., 2006., MOTTA i sur., 2012., STURGES i sur., 2008.). Unutar jedne studije, 6/30 meningeoma je bilo pancitokeratin pozitivno, dok je u drugoj studiji 11/15 meningeoma bilo pozitivno (RAMOS-VERA i sur., 2010.). Međutim, pancitokeratin je obojao relativno mali broj stanica, bez obzira na biološko ponašanje tumora (RAMOS-VERA i sur., 2010.). Ukoliko je postotak imunooznačavanja nizak, pancitokeratin bi mogao biti manje korisnim u detekciji meningeoma na manjim biopsatima (JOHNSON i sur., 2014.).

Najkorisnijim dijagnostičkim markerom za humane meningeome, smatra se antigen epitelne membrane (EMA), međutim komercijalno dostupna EMA protutijela u tkivu pasa ne detektiraju nijednu ekspresiju antigenskog epitopa (PERRY, 2010.). U ljudi, EMA pozitivni meningeomi su najčešće benigni, dok su maligniji tumori većinom pozitivni na pancitokeratin. Analogni markeri u životinja bi bili idealni za procjenu biološkog ponašanja životinjskih meningeoma, kao dodatak određivanju mitotskog ili Ki-67 proliferacijskog indeksa, pri čemu je proliferacijski indeks Ki-67 najbolji pokazatelj malignosti koji je trenutno dostupan (JOHNSON i sur., 2014.).

Opisani su novi potencijalni markeri za meningeome pasa i mačaka. E-kadherin i claudin-1 su markeri koji detektiraju spojne komplekse koji se nalaze u normalnim leptomeningama (JOHNSON i sur., 2014.). E-kadherin je u jednoj studiji

utvrdio visok postotak meningeoma u pasa pa može biti koristan u dijagnostici menigeoma (RAMOS-VERA i sur., 2010.). IDE i sur. (2011.) su proveli studiju diferencijalnog imunohistokemijskog označavanja invazivnih meningeoma te su pritom primjetili da su invazivni tumori pokazivali ekspresiju N-kadherina umjesto E-kadherina u benignim tumorima. Proliferacijski indeks Ki-67 je također bio visok u invazivnim tumorima. U ovoj studiji, korisnom se pokazala aktivnost dvostrukog kortina (DCX) koja je pokazala ekspresiju na periferiji invazivnih meningeoma, odnosno na marginama tumora. Dvostruki kortin koji ne pokazuje ekspresiju u normalnim moždanim ovojnicama, može daljnjim proučavanjem postati koristan marker tumorskih granica (IDE i sur., 2011.). MIB-1 imunoreaktivnost varira od <4% u I stupnju, 4-15% u II stupnju i >15% u III stupnju tumora. Također, visok postotak meningeoma u životinja pokazuje ekspresiju CD34 (HIGGINS i sur., 2017., RAMOS-VERA i sur., 2010.).

2.2.10.5. Meningeomi-diferencijalne dijagnoze

Potrebno je razlikovati meningotelijalne ili prijelazne podtipove meningeoma od metastatske karcinomatose moždanih ovojnica upotrebom IHC biljega vimetina i citokeratina. Neki meningeomi pasa mogu biti fokalno pozitivni na citokeratine (uglavnom na AE1/AE3) (IDA i sur., 2011., MONTOLIU i sur., 2006., MOTTA i sur., 2012., RAMOS-VERA i sur., 2010.). Na nalazima slikovne dijagnostike i makroskopskim nalazima, supraselarni tumori zametnih stanica mogu se zamijeniti s meningotelijalnim meningeomima, no supraselarni tumori zametnih stanica pokazuju imunoreaktivnost na α -fetoprotein alkalnu fosfatazu, c-KIT (proto-onkogen) i OCT4 (engl. *Octamer-Binding Transcription Factor 4*). Papilarne meningeome je potrebno razlikovati od ependimoma, astroblastoma i CPT-a, gdje se ependimomi razlikuju prema svojoj GFAP imunoreaktivnosti, a tumori koroidnog pleksusa prema svojoj snažnoj imunoreaktivnosti na širok spektar citokeratina (AE1/AE3) (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.11. MENINGEOANGIOMATOZA

2.2.11.1. Definicija, učestalost i lokacija meningeoangioma

Meningeoangioma je rijedak proliferativan meningovaskularan poremećaj koji uglavnom zahvaća moždani korteks, moždano deblo i leđnu moždinu u ljudi i životinja, a može biti prisutna zajedno sa drugim proliferativnim poremećajima (SILVEIRA i sur., 2023.). Meningeoangioma je iznimno rijetka bolest u životinja i ljudi, a nastaje kao lezija nalik plaku u moždanim ovojnica mozga ili leđne moždine, s nakupljanjem proliferativnih meningotelijalnih ili fibroblastičnih stanica unutar subarahnoidnog prostora. Prisutna je proliferacija krvnih žila u leptomeninge koja može invadirati neuroparenhim kroz perivaskularne prostore (GINEL i sur., 2009.). Zatim se širi u Virchow-Robin prostor, perivaskularno s intraparenhimskim rastom. Većina se intrakranijalnih lezija u mladih do odraslih pasa (4 mjeseca do 9 godina starosti) javlja u moždanim polutkama i moždanom deblu, no lezije se mogu javiti i multifokalno te intraduralno duž leđne moždine. Nije prisutna izražena pasminska ili spolna predispozicija u pasa (GONCALVES i sur., 2010.). Također, nije poznato jesu li ove lezije neoplastične ili hamartomatozne (HIGGINS i sur., 2017.). Aktualne teorije navode da se radi o hamartomu, leptomeningealnom meningeomu ili vaskularnoj malformaciji (HIGGINS i sur., 2017., SUN i sur., 2015.).

2.2.11.2. Makroskopska obilježja meningeoangioma

Makroskopski, lezije se očituju kao dobro ograničene, klinaste do okrugle površine zadebljanih leptomeningi koje se protežu do intramedularne lokacije, obično u moždanom deblu i leđnoj moždini (HIGGINS i sur., 2017.). U slučaju meningeoangioma u campeiro buldoga, SILVEIRA i sur. (2023.) makroskopski su uočili bijelu masu čvrste konzistencije koja je zahvatila piriformni i desni okcipitalni režanj.

2.2.11.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja meningeoangiomatoza

U svim dosadašnjim slučajevima meningeoangiomatoze, histološki nalaz je obuhvaćao stanice vretenastog oblika izmiješane s malim krvnim žilama (DANTIO i sur., 2020.). Histološki, leptomeninge su žarišno zadebljane, a ta zadebljanja tvore proliferativne, vretenasto oblikovane, tanke, izdužene stanice s bipolarnim, varijabilno kolagenim izdancima. Iz žarišta nalik plaku, opisane se stanice šire iz subarahnoidnog prostora oko parenhimskih krvnih žila, potom prodirući u ispodležeći neuropil putem Virchow-Robin prostora. Ne uočavaju se mitotske figure. SILVEIRA i sur. (2023.) opazili su da se masa histološki sastoji od dvije morfološki jasne cjeline: kongenitalna malformacija koju je obilježavala proliferacija meningotelijalnih stanica oko krvnih žila, unutar perivaskularnih prostora; i neoplazma sastavljena od dvije stanične populacije s astrocitnom i oligodendrocitnom diferencijacijom (HIGGINS i sur., 2017.).

Imunohistokemijski, vretenaste stanice su konzistentno vimentin pozitivne, indicirajući pritom mezenhimalno i fibroblastično podrijetlo, s varijabilnom ekspresijom proteina S100 (GONCALVES i sur., 2010.). PI je manji od 0.05% , a mitotske figure su rijetke (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.12. TUMORI ZRNATIH STANICA

2.2.12.1. Definicija, učestalost i lokacija tumora zrnatih stanica

Tumori zrnatih stanica (GCT) u SŽS-u, najčešće se kod pasa javljaju u moždanim ovojnicama (ANWER i sur., 2013.). Ovi tumori se sastoje od gnijezda ili tračaka karakterističnih velikih stanica s istaknutom eozinofilnom i granuliranom citoplazmom uslijed brojnih lizosoma (ANWER i sur., 2013.). Na temelju nekoliko proučavanih slučajeva, nije uočena pasminska ni spolna predispozicija (ANWER i sur., 2013.). U ljudi se većina tumora zrnatih stanica javlja kao intra- ili ekstraselarne mase koje proizlaze iz neurohipofize odnosno infundibularne stabljike unutar spinalnih i kranijalnih moždanih ovojnica, a mogu biti i izmiješani kao gnijezda ili pojedinačne stanice u astroцитomima i oligodendrogliomima. Histogeneza ovog tumora u živčanom sustavu i dalje je nedefinirana (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.12.2. Makroskopska obilježja tumora zrnatih stanica

Makroskopski, tumori zrnatih stanica su relativno veliki, dobro ograničeni tumori koji su uglavnom smješteni supratentorijalno i ekstraaksijalno gdje su sa širokobaznim spojem pričvršćeni na cerebralne moždane ovojnice. Očituju se infiltrativnim ili žarišnim ekspanzivnim rastom nalik plaku u ispodležeće tkivo mozga u olfaktornim bulbusima, frontalnim režnjevima ili duž bazilarnih moždanih ovojnica (ANWER i sur., 2013.). Drugi mogući uzorak se očituje kao difuzno neinvazivno zadebljanje moždanih ovojnica koje je uglavnom ograničeno na jednu moždanu polutku i *falx cerebri* (ANWER i sur., 2013.). Jedan je tumor zrnatih stanica u pasa prijavljen u hipofizi, jedan intraaksijalno u lateralnoj moždanoj komori te u korijenu spinalnog lumbalnog živca i također u kralježnici (HIGGINS i sur., 2017.).

2.2.12.3. Histološka i imunohistokemijska obilježja tumora zrnatih stanica

Tumori zrnatih stanica su rijetke neoplazme koje se mogu javiti na različitim lokacijama u organizmu. No, bez obzira na smještaj, imaju slična histopatološka obilježja; karakteriziraju ih ovalne do poligonalne stanice različitih veličina, a karakteristična morfologija i prisutstvo brojnih PAS-pozitivnih citoplazmatskih granula smatraju se najdosljednijim kriterijem za dijagnosticiranje GCT-a.

Histološki, tumori zrnatih stanica se sastoje od difuznih, ekstenzivnih tračaka velikih, okruglih do poligonalnih zrnatih stanica koje imaju oštre citoplazmatske granice. Dijagnostičko obilježje ovih tumora je njihova vrlo velika, istaknuta citoplazma s velikim brojem gusto zbijenih eozinofilnih granula. Jezgre su ekscentrično pomaknute prema periferiji stanica i imaju istaknutu jezgricu (ANWER i sur., 2013.). Potvrda dijagnoze tumora zrnatih stanica se temelji na činjenici da granule nakon probave s dijastazom zadržavaju PAS-pozitivno histokemijsko obojenje (ANWER i sur., 2013.). Tumorske stanice su morfološki uniformne, čak i u slučaju agresivno invazivnih tumora. Proliferativni indeks je nizak, do 1% , a mitotske figure su rijetke (HIGGINS i sur., 2017.).

Imunohistokemijski, citoplazmatske granule pokazuju snažnu imunoreaktivnost na ubikvitin i varijabilnu reaktivnost na vimentin, S100 i α 1-antikimotripsin. Također, stanice su dosljedno imunonegativne na CD68, GFAP i rutinske marker antigene leukocita i makrofaga specifičnih za pse (ANWER i sur., 2013., HIGGINS i sur., 2017.).

3. ZAKLJUČCI

1. Većina primarnih tumora SŽS-a u pasa javlja se kod jedinki starijih od 5 godina.
2. Meningeomi su najčešći primarni tumori mozga u pasa, dok su astrocitomi drugi po redu najučestaliji tumori SŽS-a u pasa; potom slijede oligodendrogliomi i tumori koroidnog pleksusa.
3. Uočena je mnogo veća učestalost tumora glijalnog porijekla (astrocitom, oligodendrogliom, ependimom), ali i miješanih glioma (oligoastrocitom) u pojedinim brahiocefaličnih pasmina (bokser, buldog, bostonski terijer).
4. Tumori SŽS-a u pasa pokazuju brojne sličnosti u biološkom ponašanju kao i histološke sličnosti s tumorima mozga u ljudi te je iz tog razloga u pasa preuzet humani WHO sustav histološke klasifikacije i gradacije tumora SŽS-a, a uz navedeno se tumori SŽS-a u pasa koriste se za translacijska molekularna istraživanja i inovativne terapijske studije.
5. Tumori SŽS-a u pasa s manjom učestalosti su: ektopični nefroblastom torakolumbalnog dijela leđne moždine, tumori zrnatih stanica, embrionalni tumori, oligoastrocitomi, ependimomi, neuralni i miješani neuroglijalni tumori kao i meningeoangiomasoza.
6. Primjena imunohistokemijskih metoda u većini slučajeva potvrđuje dijagnozu tumora SŽS-a u pasa.

4. LITERATURA

1. ANWER, C. C., K. M. VERNAU, R. J. HIGGINS, P. J. DICKINSON, B. K. STURGES, R. A. LECOUTEUR, R. T. BENTLEY, E. R. WISNER (2013): Magnetic resonance imaging features of intracranial granular cell tumors in six dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 54, 271–277.
2. BAGLEY, R. S. (2010): Spinal neoplasms in small animals. *Vet. Clin. North. Am Small Anim. Pract.*; 40, 915–927.
3. BANNASCH, D., A. YOUNG, J. MYERS, K. TRUVE, P. DICKINSON (2010): Localization of canine brachycephaly using an across breed mapping approach. *PLoS. One*. 5: e9632.
4. BENTLEY, R. T., C. P. OBER, K. L. ANDERSEN (2013): Canine intracranial gliomas: relationship between magnetic resonance imaging criteria and tumor type and grade. *Vet. J.* 198, 463–471.
5. BENTLEY, R. T. (2015): Magnetic resonance imaging diagnosis of brain tumors in dogs. *Vet. J.* 205: 204–16.
6. BENTLEY, R. T., A. U. AHMED, A. B. YANKE, A. A. COHEN-GADOL, M. DEY (2016): Dogs are man's best friend: in sickness and in health. *Neuro-Oncology*, now109.
7. BESALTI, O., M. CALISKAN, P. CAN, S. ATALAY VURAL, O. ALGIN, O. AHLAT (2016): Imaging and surgical outcomes of spinal tumors in 18 dogs and one cat. *J. Vet. Sci.* 17, 225–234.
8. BREWER, D. M., S. D. CERDA-GONZALEZ, C. W. DEWEY, A. N. DIEP, K. VANHORNE, S. P. MCDONOUGH (2011): Spinal cord neuroblastoma in dogs: 11 cases (1985–2007). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 238, 618–624.
9. BROWN, B. H., S. SOMMER, A. MULLANEY, C. GRIFFIN, J. HOKAMP (2023): Paraparesis and lumbosacral pain in an Airedale Terrier, *Am. J. Vet. Med. Assoc.* 261 (11), 1-3.
10. CHOI, U. S., L. PHILLIPPE, R. ALLEMAN, M. S. KIM, K. C. LEE (2012): Cytologic and immunohistochemical characterization of a primitive neuroectodermal tumor in the brain of a dog. *Vet. Clin. Pathol.* 41, 153–157.
11. CORNAX, I., G. E. PLUHAR, H. B. CLARK, M. G. OSULLIVAN (2019). Oligodendroglioma with Neuronal Differentiation in Two Boxer Dogs. *Journal of Comparative Pathology*, 172, 11–16.
12. DANTIO, M. C., A. J. DENNIS, R. L. BERGMAN (2020): Surgical Treatment of Suspected Meningioangiomas in the Thoracolumbar Spinal Cord. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 56 (4): e56401.
13. DELBIGIO, M. R. (2010): Ependymal cells: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010; 119 (1), 55–73.
14. DUCONSEILLE, A-C., A. LOUVET (2013): Imaging diagnosis-paraganglioma of the cauda equina: MR findings. *Vet. Radiol. Ultrasound.* (Dec 10 E-pub).

15. GINEL, P. J., M. NOVALES, B. BLANCO, J. PEREZ, R. ZAFRA, R. A. PEREZ-ECIJA (2009): Meningioangiomas associated with fibrous meningioma in a dog. *Vet. Rec.* 164, 756–758.
16. GONCALVES, R., P. JOHNSTON, A. WESSMAN, J. PENDERIS (2010): Imaging diagnosis – canine meningioangiomas. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 51, 148–151.
17. HAMMOND, J. J., A. DELAHUNTA, E. N. GLASS, M. KENT, B. A. SUMMERS, A. D. MILLER (2014): Feline spinal cord gliomas: clinicopathologic and diagnostic features of seven cases. *J. Vet. Diagn. Invest.* 26, 513–520.
18. HEADLEY, S. A., M. KOLJONEN, L. A. GOMES, A. SUKURA (2009): Central primitive neuroectodermal tumour with ependymal differentiation in a dog. *J. Comp. Pathol.* 140, 80–83.
19. HIGGINS, R. J., A. W. BOLLEN, P. J. DICKINSON, S. SISÓ-LLOCH (2001): Tumors of the Nervous System, General considerations. U: Tumors in Domestic Animals. 5. izd., John Wiley & Sons Inc., Ames, Iowa, str. 834.
20. HIGGINS, R. J., P. J. DICKINSON, R. A. LECOUTEUR, A. W. BOLLEN, H. WANG, H. WANG, L. J. CORELY, L. M. MOORE, W. ZANG, G. N. FULLER (2010): Spontaneous canine gliomas: over expression of EGFR, PDGFR α and IGFBP2 demonstration by tissue microarray immunophenotyping. *J. Neurooncol.* 98, 49–55.
21. HIGGINS, R. J., A. W. BOLLEN, P. J. DICKINSON (2017): Tumors of the Nervous System. U: Tumors in Domestic Animals. 5th ed. (Meuten, D. J., Ur.), Ames, Iowa, John Wiley & Sons Inc. str. 834- 891.
22. HOSTNIK, E. T., S. A. KUBE, B. JORTNER, D. HAGER, R. H. GARMAN (2015): Pleomorphic xanthoastrocytoma of a young dog. *Vet. Pathol.* 52, 176–180.
23. HUISINGA, M., M. HENRICH, K. FRESE, E. BURKHARDT, K. KUCHELMEISTER, M. SCHMIDT, M. REINACHER (2008): Extraventricular neurocytoma of the spinal cord in a dog. *Vet. Pathol.* 45, 63–66.
24. IDE, T., K. UCHIDA, F. KIKUTA, K. SUZUKI, H. NAKAYAMA (2010): Immunohistochemical characterization of canine neuroepithelial tumors. *Vet. Pathol.* 47, 741– 50.
25. IDE, T., K. UCHIDA, K. SUZUKI, Y. KAGAWA, H. NAKAYAMA (2011): Expression of cell adhesion molecules and doublecortin in canine anaplastic meningiomas. *Vet. Pathol.* 48, 292–301.
26. JOHNSON, G. C., J. R. COATES, F. WININGER (2014): Diagnostic immunohistochemistry of canine and feline intracalvarial tumors in the age of brain biopsies. *Vet Pathol.* 51 (1): 146–160.
27. KAMPOURI, P., A. KARIKI, R. BAKA, M. PATSIKAS, Z. POLIZOPOULOU (2019): Spinal neuroblastoma in a dog: a case report. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 70 (3), 1737–1742.
28. KAPOOR, M., V. GUPTA (2020): Astrocytoma. Stat. Pearls Publishing. Treasure Island (FL). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559042/>
29. KISHIMOTO, T. E., K. UCHIDA, J. K. CHAMBERS, M. K. KOK, N. V. SON, T. SHIGA, M. HIRABAVASHI, N. USHIO, H. NAKAYAMA (2020): A retrospective

- survey on canine intracranial tumors between 2007 and 2017. *J. Vet. Med. Sci.* 82, 77–83.
30. KOCH, M. W., M. D. SANCHEZ, S. LONG (2011): Multifocal oligodendroglioma in three dogs. *J. Anim. Hosp. Assoc.* 47, 77–85.
 31. KOEHLER, J. W., A. D. MILLER, C. R. MILLER, B. PORTER, K. ALDAPE, J. BECK, D. BRAT, I. CORNAX, K. CORPS, C. FRANK, C. GIANNINI, C. HORBINSKI, J. T. HUSE, M. G. OSULLIVAN, D. R. RISSI, R. M. SIMPSON, K. WOOLARD, J. H. SHIH, C. MAZCKO, M. R. GILBERT, A. K. LEBLANC (2018): A Revised Diagnostic Classification of Canine Glioma: Towards Validation of the Canine Glioma Patient as a Naturally Occurring Preclinical Model for Human Glioma. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1–16.
 32. KOVI, R. C., A. WUNSCHMANN, A. G. ARMIEN, K. HALL, T. CARLSON, J. SHIVERS, M. J. OGLESBEE (2013): Spinal meningeal oligodendrogliomatosis in two boxer dogs. *Vet. Pathol.* 50, 1–4.
 33. KUWANMURA, M., T. KOTERA, J. YAMATE, T. KOTANI, M. AOKI, A. HORI (2004): Cerebral ganglioneuroblastoma in a Golden Retriever Dog. *Vet. Pathol.* 41, 282–284.
 34. LAMPE, R., M. D. VIESON, D. HAGUE, D. CONNELL, K. FOSS, K. A. SELTING (2019): Medulloblastoma in a 6 Year Old Mixed Breed Dog: Surgical Debulking and Chemotherapy. *Front. Vet. Sci.* 6, 401.
 35. LEHMAN, N. L. (2008): Central nervous system tumors with ependymal features: a broadened spectrum of primarily ependymal differentiation? *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 67, 177–188.
 36. MANDARA, M. T., A. REGINATO, G. FOIANI, M. BARONI, F. POLI, N. GASPARINETTI, M. BERNARDINI (2015): Papillary meningioma in the dog: a clinicopathological case series study. *Res. Vet. Sci.* 100: 213–9.
 37. MANDRIOLI, L. R. BISERNI, S. PANARESE, M. MORINI, G. GANDINI, G. BETTINI (2010): Immunohistochemical Profiling and Telomerase Activity of a Canine Medulloblastoma. *Veterinary Pathology*, 48 (4), 814–816.
 38. MANDRIOLI, L., R. BISERNI, S. PANARESE, M. MORINI, G. GANDINI, G. BETTINI (2012): Immunohistochemical profiling and telomerase activity of a canine medulloblastoma. *Vet. Pathol.* 48, 814–816.
 39. MARTIN, L., M. PUMAROLA, R. ALTUZARRA, J. ESPINOSA, M. ORTEGA (2022): First case of a cerebrocortical ganglioglioma in a dog. *J. Vet. Sci.* 9 (10): 514.
 40. MATEO, I., R. ORLANDI, F. VAZQUEZ, A. MUÑOZ (2013): Brainstem Oligodendroglioma in a Puppy. *Journal of the American Animal Hospital Association.* 49(5), 353–356.
 41. MATYJA, E., W. GRAJKOWSKA (2014): Rhabdoid meningiomas: histopathological diagnosis. U: Hayat MA izd. *Tumors of the Central Nervous System, Vol. 11: Pineal, Pituitary, and Spinal Tumors.* Dordrecht, the Netherlands: Springer; str. 305–311.
 42. MCLENDON, R. E., A. R. JUDKINS, C. G. EBERHART (2007): Central nervous system primitive neuroectodermal tumours. U: WHO classification of tumours of the central nervous system, 4.izd., IARC, Lyon, str. 141–146.

43. MILLER, A. D., C. RYAN MILLER, J. H. ROSSMEISL (2019a): Canine Primary Intracranial Cancer: A Clinicopathologic and Comparative Review of Glioma, Meningioma, and Choroid Plexus Tumors. *Frontiers in Oncology*. str. 1.
44. MILLER, A. D., J. W. KOEHLER, T. A. DONOVAN, J. E. STEWART, B. F. PORTER, D. R. RISSI, S. L. PRIESTNALL, F. Y. SCHULMAN (2019b): Canine Ependymoma: Diagnostic Criteria and Common Pitfalls. *Veterinary Pathology*, 030098581985987.
45. MONTGOMERY, D. L. (1994): Astrocytes: Form, Functions, and Roles in Disease. *Vet Pathol* 31:145-167.
46. MONTOLIU, P., S. ANOR, E. VIDAL, M. PUMAROLA (2006): Histological and immunohistochemical study of 30 cases of canine meningioma. *J. Comp. Pathol.* 135, 200–207.
47. MOTTA, L., M. T. MANDARA, G. C. SKERRITT (2012): Canine and feline intracranial meningiomas: an updated review. *Vet. J.* 192, 153–165.
48. MUSCATELLO, L. V., G. AVALLONE, F. SERRA, T. SEUBERLICH, M. T. MANDARA, S. SISO (2018): Glomeruloid microvascular proliferation, desmoplasia, and high proliferative index as potential indicators of high grade canine choroid plexus tumors. *Vet Pathol.* 55, 391–401.
49. NENTWIG, A., R. J. HIGGINS, T. FRANCEY, M. DOHERR, A. ZURBRIGGEN, A. OEVERMANN (2012): Aberrant E-cadherin, beta catenin, and glial fibrillary acidic protein (GFAP) expression in canine choroid plexus tumors. *J. Vet. Diagn. Invest.* 24, 14–22.
50. PASTORELLO, A., F. CONSTANTINO-CASA, J. ARCHER (2010): Choroid plexus carcinoma cells in the cerebrospinal fluid of a Staffordshire Bull terrier. *Vet. Clin. Pathol.* 39, 505–510.
51. PERRY, A. (2010): Meningiomas. U: *Practical Surgical Neuropathology* (eds. A. Perry and D.J. Brat). Churchill Livingstone and Elsevier, Philadelphia, PA, str. 185–218.
52. PERRY, A., D. J. BRAT (2010): *Practical Surgical Neuropathology* . Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, PA.
53. PINTUS, D., G. MARRUCHELLA, M. MASIA, C. MAESTRALE, M. G. CANCEDDA, C. CONTU, S. MACCIOCU, C. LIGIOS (2016): Glioblastoma with oligodendroglioma component in a ewe. *J. Vet. Diagn. Investig.* 28, 449–454.
54. PLATTNER, B. I., M. KENT, B. SUMMERS, J. CLEMANS, N. F. CHEVILLE, D. G. TAPIA (2012): Gliomatosis in two dogs. *J. Am. Anim. Hosp.* 48, 359–363.
55. PRAVDENKOVA, S., O. AL-MEFTY, J. SAWYER, M. HUSAIN (2006): Progesterone and estrogen receptors: Opposing prognostic indicators in meningiomas. *J. Neurosurg.* 105, 163–173.
56. RAMOS-VERA, J. A., M. A. MILLER, E. GILBREATH, J. S. PATTERSON (2010): The immunohistochemical detection of CD34, E-Cadherin, claudin-1, glucose transporter 1, laminin, and protein gene product 9.5 in 28 canine and 8 feline meningiomas. *Vet. Pathol.* 47, 725–737.
57. RANJAN, S., K. E. WARREN (2017): Gliomatosis cerebri: current understanding and controversies. *Front. Oncol.* 7, 165.

58. REIS, R. M., A. HARA, P. KLEIHUES, H. OHGAKI (2001): Genetic evidence of the neoplastic nature of gemistocytes in astrocytomas. *Acta Neuropathol. (Berl)* 102, 422-425.
59. RISSI, D. R. (2015): A retrospective study of skull base neoplasia in 42 dogs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 27: 743–8.
60. RISSI, D. R., J. M. LEVINE, K. B. EDEN, V. E. WATSON, J. F. GRIFFIN, J. F. EDWARDS, B. F. PORTER (2015): Cerebral oligodendroglioma mimicking intraventricular neoplasia in three dogs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 27, 396–400.
61. RISSI, D. R., T. A. DONOVAN, B. F. PORTER, C. FRANK, A. D. MILLER (2020): Canine Gliomatosis Cerebri: Morphologic and Immunohistochemical Characterization Is Supportive of Glial Histogenesis. *Veterinary Pathology*, 58 (2), 293–304.
62. RIZZO, S. A., S. J. NEWMAN, S. HECHT, W. B. THOMAS (2008): Malignant mediastinal extra-adrenal paraganglioma with spinal cord invasion in a dog. *J. Vet. Diagn. Invest.* 20, 372–375.
63. ROSSMEISL, J. H. jr., P. PINEYRO, D. P. SPONENBERG, R. H. GARMAN, B. S. JORTNER (2012): Clinicopathological features of intracranial central neurocytomas in 2 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 26, 186–191.
64. SALVADORI, C., M. D. PINTORE, E. RICCI, M. KONAR, C. L. TARTARELLI, N. GASPARINETTI, C. CANTILE (2011): Microcystic Meningioma of the Fourth Ventricle in a Dog. *Journal of Veterinary Medical Science*, 73 (3), 367–370.
65. SCHÖNIGER, S., L. WOOLFORD, L. JUTRAS, E. HEAD, A. DELAHUNTA, B. A. SUMMERS (2013): Unusual features in four canine meningiomas. *J. Comp. Pathol.* 149, 237–241.
66. SCHWEIZER-GORGAS, D., D. HENKE, A. OEVERMANN, J. LANG, M. VANDEVELDE, F. STEFFEN (2018): Magnetic resonance imaging features of canine gliomatosis cerebri. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 59 (2), 180–187.
67. SILVEIRA, B. O., S. M. P. DEMELO, F. G. CONY, G. C. SERENA, V. C. PEREIRA, L. T. DECASTRO, V. S. WODZIK, M. B. BANDINELLI, W. PANZIERA, S. P. PAVARINI (2023): Encephalic meningioangiomas in a dog with high-grade undefined glioma, *Journal of Comparative Pathology*, Vol. 207, 1-5.
68. SNYDER, J. M., F. S. SHOFRER, T. J. VANWINKLE, C. MASSICOTTE (2006): Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986–2003). *J. Vet. Intern. Med.* 20, 669–675.
69. SONG, R. B., C. H. VITE, C. W. BRADLEY, J. R. CROSS (2013): Postmortem evaluation of 435 cases of intracranial neoplasia in dogs and relationship of neoplasm with breed, age, and body weight. *J. Vet. Intern. Med.* 27, 1143–1152.
70. STOICA, G., J. LEVINE, J. WOLFF, K. MURPHY (2011): Canine astrocytic tumors; a comparative review. *Vet. Pathol.* 48, 266–275.
71. STURGES, B. K., P. J. DICKINSON, A. W. BOLLEN, P. D. KOBLIK, P. H. KASS, G. D. KORTZ, K. M. VERNAU, M. F. KNIPE, R. A. LECOUTEUR, R. J. HIGGINS (2008): Magnetic resonance imaging and histological classification of intracranial meningiomas in 112 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 22, 586–595.

72. SUN, Z., F. JIN, J. ZHANG, Y. FU, W. LI, H. GUO, Y. ZHANG (2015): Three cases of sporadic meningioangiomas with different imaging appearances: case report and review of the literature. *World J. Surg. Oncol.* 13, 89–95.
73. TAEK-YOON, J., M. L. KYUNG, N. KIYONG (2024): Dural tail sign positive tumors: Points to make a differential diagnosis, *Radiology Case Reports*, Vol. 19, Iss. 2, 773-779.
74. TAGAWA, M., G. SHIMBO, M. TOMIHARI, M. YANAGAWA, K. I. WATANABE, N. HORIUCHI, Y. KOBAYASHI, K. MIYAHARA (2020): Intramedullary spinal neuroblastoma in a mixed breed dog. *J. Vet. Med.* 82 (7), 917-921.
75. TAKEUCHI, Y., Y. OHNISHI, S. MATSUNAGA, H. NAKAYAMA, K. UETSUKA (2008): Intracranial meningioma with polygonal granular cell appearance in a Chihuahua. *J. Vet. Med. Sci.* 70: 529–32.
76. TRASLAVINA, R. P., M. S. KENT, M. C. MOHR, P. J. DICKINSON, K. M. VERNAU, A. W. BOLLEN, R. J. HIGGINS (2013): Clear cell ependymoma in a dog. *J. Comp. Pathol.* 149, 53–56.
77. TRUVÉ, K., P. DICKINSON, A. XIONG, D. YORK, K. JAYASHANKAR, G. PIELBERG, M. KOLTOOKIAN, E. MURÉN, H. FUXELIUS, H. WEISHAUPT, F. J. SWARTLING, G. ANDERSSON, A. HEDHAMMAR, E. B. RUDLOFF, K. F. NILSSON, D. BANNASCH, K. L. TOH (2016): Utilizing the Dog Genome in the Search for Novel Candidate Genes Involved in Glioma Development—Genome Wide Association Mapping followed by Targeted Massive Parallel Sequencing Identifies a Strongly Associated Locus. *PLoS. Genet.* 12(5): e1006000.
78. VAUBEL, R. A., S. G. CHEN, D. R. RALEIGH, M. J. LINK, M. R. CHICOINE, I. BARANI, S. M. JENKINS, P. A. ALEFF, F. J. RODRIGUEZ, P. C. BURGER, S. DAHIYA, A. PERRY, C. GIANNINI (2016): Meningiomas with rhabdoid features lacking other histologic features of malignancy: a study of 44 cases and review of the literature. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 75, 44–52.
79. VONHOLDT, B. M., J. P. POLLINGER, K. E. LOHMUELLER, E. HAN, H. G. PARKER, P. QUIGNON, J. D. DEGENHARDT, A. R. BOYKO, D. A. EARL, A. AUTON, A. REYNOLDS, K. BRYC, A. BRISBIN, J. C. KNOWLES, D. S. MOSHER, T. C. SPADY, A. ELKAHLOUN, E. GEFFEN, M. PILOT, W. JEDRZEJEWSKI, C. GRECO, E. RANDI, D. BANNASCH, A. WILTON, J. SHEARMAN, M. MUSIANI, M. CARGILL, P. G. JONES, Z. QIAN, W. HUANG, Z. DING, Y. ZHANG, C. D. BUSTAMANTE, E. A. OSTRANDER, J. NOVEMBRE, R. K. WAYNE (2010): Genome-wide SNP and haplotype analyses reveal a rich history underlying dog domestication. *Nature.* 464, 898–902.
80. WALMSLEY, G. L., K. CHANDLER, E. S. DAVIES, C. R. LAMB, B. SMYTH, B. A. SUMMERS (2009): Multifocal cerebral oligoastrocytoma in a puppy. *J. Small Anim. Pract.* 50, 435–439.
81. WESTWORTH, D. R., P. J. DICKINSON, W. VERNAU, E. G. JOHNSON, A. W. BOLLEN, P. H. KASS, B. K. STURGES, K. M. VERNAU, R. A. LECOUTEUR, R. J. HIGGINS (2008): Choroid plexus tumors in 56 dogs (1985–2007). *J. Vet. Intern. Med.* 22, 1157–1165.

82. WIPPOLD, F. J., A. PERRY (2006): Neuropathology for the radiologist: rosettes and pseudorosettes. *Am. J. Neuroradiol.* 27, 488–492.
83. WOLBURG, H., W. PAULUS (2010): Choroid plexus: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 119, 75–88.
84. YOUNG, B. D., J. M. LEVINE, B. F. PORTER, A. V. C. ALLEN, J. H. ROSSMEISL, S. R. PLATT, M. KENT, G. T. FOSGATE, S. J. SCHATZBERG (2010): Magnetic resonance imaging feature of intracranial astrocytomas and oligodendrogliomas in dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 52, 132–141.
85. YOUNG, B. D., J. M. LEVINE, B. F. PORTER, A. V. C. ALLEN, J. H. ROSSMEISL, S. R. PLATT, M. KENT, G. T. FOSGATE, S. J. SCHATZBERG (2011): Magnetic resonance imaging features of intracranial astrocytomas and oligodendrogliomas in dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 52, 132–141.
86. ZACHARY, JAMES F. (2022): *Pathologic basis of veterinary disease.* 7. izd., Elsevier Publishing, Amsterdam, str. 892.
87. ZAGZAG, D., M. ESENCAY, O. MENDEZ, H. YEE, I. SMIRNOVA, Y. HUANG, L. CHIRIBOGA, E. LUKYANOV, M. LIU, E. W. NEWCOMB (2008): Hypoxia- and vascular endothelial growth factor-induced stromal cell-derived factor-1 α /CXCR4 expression in glioblastomas. *Am. J. Pathol.* 173, 545–560.

5. SAŽETAK

Tumori središnjeg živčanog sustava u pasa

Mateja Šmic

Glavnina primarnih tumora SŽS-a u pasa javlja se u dobi iznad pet godina starosti. Meningeomi su najčešći primarni tumori mozga u pasa sa znatno većom učestalosti u boksera, zlatnih retrivera, dugoglakih škotskih ovčara, minijaturnih šnaucera, škotskih terijera te dolicefaličnih pasmina pasa. Astrocitomi su, nakon meningeoma, drugi po učestalosti najčešći tumori SŽS-a; potom slijede oligodendrogliomi koji čine do 15% svih primarnih tumora SŽS-a u pasa. Kao zajedničko obilježje tumora glijalnog porijekla, navodi se povećana učestalost u pojedinih brahiocefaličnih pasmina (bokser, buldog, bostonski terijer). Do 10% svih primarnih tumora SŽS-a čine tumori koroidnog pleksusa, s većom pojavnosti u pasmine zlatni retriver. Tumori SŽS-a u pasa s manjom učestalosti su redom oligoastrocitomi (5%), ependimomi (3%) i embrionalni tumori s ukupnom učestalosti <1%, dok se neuralni i miješani neuroglijalni tumori javljaju vrlo rijetko, s tek nekoliko opisanih slučajeva u pasa. U neoplazme SŽS-a pasa rjeđe pojavnosti ubrajaju se i ektopični nefroblastom torakolumbalnog dijela leđne moždine, tumori zrnatih stanica, ali i meningeoangiomatoza koja predstavlja iznimno rijedak meningovaskularan poremećaj. Histološka klasifikacija i gradacija tumora SŽS-a u pasa preuzeta je iz humanog WHO sustava, a za konačnu potvrdu dijagnoze često je nužna primjena imunohistokemijskih metoda.

Ključne riječi: primarni tumori SŽS-a, pas, brahiocefalične pasmine, WHO klasifikacija, imunohistokemija

6. SUMMARY

Tumors of central nervous system in dogs

Mateja Šmic

The majority of primary CNS tumors in dogs occur at the age of five years or older. Meningiomas are the most common primary brain tumors in dogs with a significantly higher incidence in Boxers, Golden Retrievers, Long-eared Collies, Miniature Schnauzers, Scottish Terriers and dolichocephalic dog breeds. Astrocytomas are, after meningiomas, the second most common tumors of the CNS; followed by oligodendrogliomas, which account for up to 15% of all primary CNS tumors in dogs. As a common characteristic of tumors of glial origin, an increased frequency in certain brachycephalic breeds (Boxer, bulldog, Boston Terrier) is mentioned. Up to 10% of all primary tumors of the CNS are tumors of the choroid plexus, with a higher incidence in Golden Retriever breeds. CNS tumors in dogs with lower frequency are respectively oligoastrocytomas (5%), ependymomas (3%) and embryonal tumors with a total frequency of <1%, while neural and mixed neuroglial tumors occur very rarely, with only a few cases described in dogs. Neoplasms of the CNS of dogs of less frequent occurrence include ectopic neuroblastoma of the thoracolumbar part of the spinal cord, granular cell tumors, but also meningeoangiomas, which is an extremely rare meningeovascular disorder. The histological classification and grading of tumors of the CNS in dogs is taken from the human WHO system, and for the final confirmation of the diagnosis, the application of immunohistochemical methods is often necessary.

Key words: primary CNS tumors, dog, brachycephalic breeds, WHO classification, immunohistochemistry

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 11.9.1998. u Varaždinu. Nakon završenog srednjoškolskog obrazovanja u Prvoj gimnaziji Varaždin, u akademskoj godini 2017./2018. upisujem Integrirani preddiplomski i diplomski studij veterinarske medicine na Veterinarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studija, volontirala sam na Klinici za zarazne bolesti Sveučilišne bolnice Veterinarskog fakulteta, u Veterinarskoj ambulanti „Luna“ u Varaždinu te u Specijalističkoj veterinarskoj Ambulanti „Vet-Iva Pet“ u Zagrebu gdje sam ujedno odradila stručnu praksu. Sudjelovala sam na 9. međunarodnom kongresu „Veterinarska struka i znanost“ te na 9. hrvatskom kongresu veterinarara male prakse u Zagrebu.