

Intrakranijalni tumori pasa

Nevistić, Anamarija

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:178:726497>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-28**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ
VETERINARSKA MEDICINA

DIPLOMSKI RAD

Anamarija Nevistić

Intrakranijalni tumori pasa

Zagreb, 2024.

Anamarija Nevistić

Ovaj Diplomski rad izrađen je na Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Predstojnica klinike: izv. prof. dr. sc. Iva Šmit, dr. med. vet.

Mentorice:

izv. prof. dr. sc. Ivana Kiš, dr. med. vet.

izv. prof. dr. sc. Mirna Brkljačić, dr. med. vet.

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. dr. sc. Gabrijela Jurkić Krsteska, dr. med. vet.

2. izv. prof. dr. sc. Ivana Kiš, dr. med. vet.

3. izv. prof. dr. sc. Mirna Brkljačić, dr. med. vet.

4. prof. dr. sc. Nada Kučer, dr. med. vet.

Rad sadržava 66 stranica, 11 slika, 5 tablica, 63 literaturna navoda.

ZAHVALE

Zahvaljujem zaposlenicima Klinike za unutarnje bolesti, Tima za konje i Oporavilišta za divlje životinje - WildrescueVEF što su činili nezamjenjiv dio u procesu učenja, rasta i pripreme za kliničke izazove koji me očekuju. Neizmjereno sam zahvalna što sam imala priliku od Vas učiti.

Osobito sam zahvalna voditelju volontera, prof. dr. sc. Damjanu Gračneru, na potpori tijekom volontiranja i doc. dr. sc. Darku Grdenu bez čijeg poziva na Internu bih nastavila sa svojim planom volontiranja na Klinici za kirurgiju.

Zahvaljujem doc. dr. sc. Maji Lukač na svim pruženim prilikama za učenje i rad s divljim životinjama, a osobito što je učinila da se Oporavilište čini kao drugi dom.

Osobito zahvaljujem svim nastavnicima koji su svojim sudjelovanjem i pomoći u organizaciji pomogli da projekti iz dobrobiti i hitne premaše zacrtane ciljeve. Hvala doc. dr. sc. Tomislavu Mikušu koji je svojim predavanjem inspirirao prvi *Coffee Club* o dobrobiti životinja i sve što je došlo nakon toga.

Zahvaljujem Lei Kreszinger, dr. med. vet. na mogućnosti sudjelovanja na snimanjima MR-a i pomoći pri svladavanju interpretacije nalaza.

Najviše zahvaljujem svojim mentoricama, izv. prof. dr. sc. Ivani Kiš i izv. prof. dr. sc. Mirni Brkljačić, na pomoći u realizaciji ovog rada, što su osnažile moj interes prema neurologiji i hitnoj medicini, a još više, na tome što su mi bile uzor tijekom studiranja u pravom smislu te riječi.

Na kraju, hvala obitelji na podršci te svim prijateljima, kolegama, volonterima, DK i Welfare timu na druženju, izlascima, putovanjima i što su učinili da popodneva, vikendi i noćne na Vefu (ali ne i predavanja u 7.30) ne budu teški, naprotiv, da budu najdraža sjećanja na studiranje.

Vali, oprosti na svakoj neprospavanoj noći tijekom mog učenja i hvala ti, na neki način, što si odlučio imati sve bolesti koje mi tada nisu bile zanimljive kako bi to promijenio.

POPIS PRILOGA

SLIKE

Slika 1. Algoritam za pristup reklasifikaciji glioma na gliome niskog i gliome visokog stupnja na temelju morfoloških karakteristika i infiltracije tumora (Preuzeto od KOEHLER i sur., 2018.)

Slika 2. Algoritam za određivanje diferencijalnih dijagnoza solitarnih intrakranijalnih lezija na snimkama MR-a (Preuzeto od MAY i sur., 2024.)

Slika 3. Transverzalni T1W prikaz meningeoma na MR snimci; lijevo – predkontrastna snimka, desno – postkontrastno (Preuzeto od BAGLEY i sur., 2010.)

Slika 4. Transverzalni T1W postkontrastni prikaz meningeoma na MR snimci, postkontrastno (Preuzeto od BAGLEY i sur., 2010.)

Slika 5. Sagitalni T1W postkontrastni prikaz makroadenoma hipofize na MR snimci (Preuzeto od BAGLEY i sur., 2010.)

Slika 6. Transverzalni T1W prikaz glioma na MR snimci; lijevo – predkontrastna snimka, desno – postkontrastno (Preuzeto od BAGLEY i sur., 2010.)

Slika 7. Transverzalni T1W prikaz glioma na MR snimci, postkontrastno s pojavom kružnog uzorka (Preuzeto od BAGLEY i sur., 2010.)

Slika 8. Velika intraventrikularna masa (suspektna neoplazija koroidnog pleksusa) i opstruktivni hidrocefalus na dorzalnoj T1W MR snimci sa supresijom signala masnog tkiva, postkontrastno (Preuzeto od HECHT, 2018.)

Slika 9. Prikaz udjela mužjaka i ženki u istraživanom uzorku

Slika 10. Prikaz udjela pasmina pasa u istraživanom uzorku

Slika 11. Prikaz pojedinih tipova tumora na temelju nalaza CT-a/MR-a

TABLICE

Tablica 1. Komparativni prikaz klasifikacije najčešćih primarnih intrakranijalnih neoplazija u veterinarskoj i humanoj medicini (Preuzeto od ROSSMEISL i sur., 2024.)

Tablica 2. Klinički znakovi u pasa s najčešćim primarnim intrakranijalnim neoplazijama (Prilagođeno prema SNYDER i sur., 2006.)

Tablica 3. Diferencijalno-dijagnostički prikaz multifokalnih ili difuznih intrakranijalnih neoplazija (Preuzeto od MAY i sur., 2024.)

Tablica 4. Protokol snimanja MR-a mozga

Tablica 5. Prikaz najčešćih kliničkih znakova kod pojedinih tipova tumora

KRATICE

ADC	pojavni koeficijent (<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>)
COX-2	ciklooksigenaza 2
CSL	cerebrospinalni likvor
CT	kompjuterizirana tomografija
DTI	difuzijsko tenzorsko snimanje (<i>Diffusion Tensor Imaging</i>)
DWI	difuzijski ponderirano snimanje (<i>Diffusion Weighted Imaging</i>)
FLAIR	potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenci (<i>Fluid Attenuated Inversion recovery</i>)
GRE	gradijentna eho sekvenca (<i>Gradient Echo Sequence</i>)
HS	histiocitni sarkom
IKH	intrakranijalna hipertenzija
IKN	intrakranijalna neoplazija
IKT	intrakranijalni tlak
MP	medijan vremena preživljavanja
MR	magnetska rezonanca
NKP	neoplazije koroidnog pleksusa
PTM	primarni tumori mozga
PUPD	poliurija i polidipsija
RTG	rendgenografija
SBM	stereotaktična biopsija mozga
SRT	stereotaktična radioterapija

SE	epilepsijski status
STM	sekundarni tumori mozga
SWI	pulsna sekvenca (<i>Susceptibility Weighted Imaging</i>)
SŽS	središnji živčani sustav
T1W	snimka s naglašenim T1 kontrastom
T2W	snimka s naglašenim T2 kontrastom
UZV	ultrazvuk

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA	3
2.1. Podjela intrakranijalnih neoplazija	3
2.2. Osobitosti i učestalost primarnih tumora mozga	6
2.3. Osobitosti i učestalost sekundarnih tumora mozga	10
2.4. Patofiziologija intrakranijalnih neoplazija.....	12
2.5. Dijagnostika intrakranijalnih neoplazija.....	14
2.6. Liječenje i prognoza intrakranijalnih neoplazija	29
3. MATERIJALI I METODE	35
4. REZULTATI	37
5. RASPRAVA	43
6. ZAKLJUČCI	46
7. LITERATURA	47
8. SAŽETAK	54
9. SUMMARY	56
10. ŽIVOTOPIS	58

1. UVOD

Intrakranijalne neoplazije (IKN) relativno su čest uzrok pojave neuroloških znakova u pasa srednje i starije dobi, a njihovo sve češće dijagnosticiranje je rezultat povećane dostupnosti naprednih metoda slikovne dijagnostike, veće zainteresiranosti vlasnika za liječenje i sve duljeg životnog vijeka pasa.

Utvrđena učestalost intrakranijalnih neoplazija u populaciji pasa razlikuje se među studijama. U dvije novije studije utvrđena je prevalencija od 3% (SNYDER i sur., 2008.), odnosno 4,5% (SONG i sur., 2013.). Od navedenih 4,5%, 2,3% čine primarne neoplazije, a 2,2% sekundarne (SONG i sur., 2013.). Iako se tumori mozga mogu javiti u bilo kojoj dobi i u svih pasmina, najčešće se javljaju u pasa srednje i starije dobi, a najviše slučajeva opisano je u pasa starijih od 5 godina (BAGLEY i sur., 1999.; MILLER i sur., 2019.). Dosad nije utvrđena značajna spolna predispozicija za određene tipove tumora (ROSSMEISL i sur., 2024.).

Iako je istraživanje IKN-a napredovalo u posljednjih nekoliko desetljeća, još uvijek postoje brojne nepoznanice. Nedostatak naprednih dijagnostičkih metoda značajno otežava ili potpuno onemogućava *ante mortem* dijagnostiku IKN-a. Zbog povećane, iako još uvijek ograničene, dostupnosti naprednih metoda slikovne dijagnostike u Hrvatskoj, sve je češća dijagnostika intrakranijalnih neoplazija u pasa. Stoga je plan istraživanja bio utvrditi učestalost intrakranijalnih tumora u pasa koji su zbog neuroloških znakova dovedeni u Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. S obzirom na to da u Hrvatskoj još nije provedeno ovakvo istraživanje, nije poznata učestalost intrakranijalnih tumora u odnosu na ostale uzroke neuroloških znakova u populaciji pasa, kao niti njihova pojavnost, učestalost kliničkih znakova koje uzrokuju, pasmine pasa koje najčešće obolijevaju te tijekom i ishod bolesti s obzirom na primjenu različitih vrsta terapije.

Osnovna hipoteza je da se intrakranijalni tumori javljaju sa sličnom učestalošću kao i kod drugih istraživanih skupina pasa na području Europe i Sjeverne Amerike te da je moguće da se intenzitet i distribucija kliničkih znakova razlikuju u određenoj mjeri u odnosu na druge istraživane populacije, kao i da dostupnost različitih načina liječenja utječe na preživljavanje.

Stoga su ciljevi ovog istraživanja bili:

- evidentirati sve pse koji su dovedeni zbog kliničkih znakova koji upućuju na intrakranijalni proces, a kojima je kasnije jednom od naprednih metoda slikovne dijagnostike dokazano da se radi o tumorskom procesu
- zabilježiti upotrebljenu metodu slikovne dijagnostike za postavljanje dijagnoze; magnetska rezonanca (MR) ili kompjuterizirana tomografija (CT)
- analizirati kliničke znakove prisutne za vrijeme uzimanja anamneze i neurološkog pregleda, daljnji tijek terapije i vrijeme preživljavanja
- usporediti sve dobivene podatke.

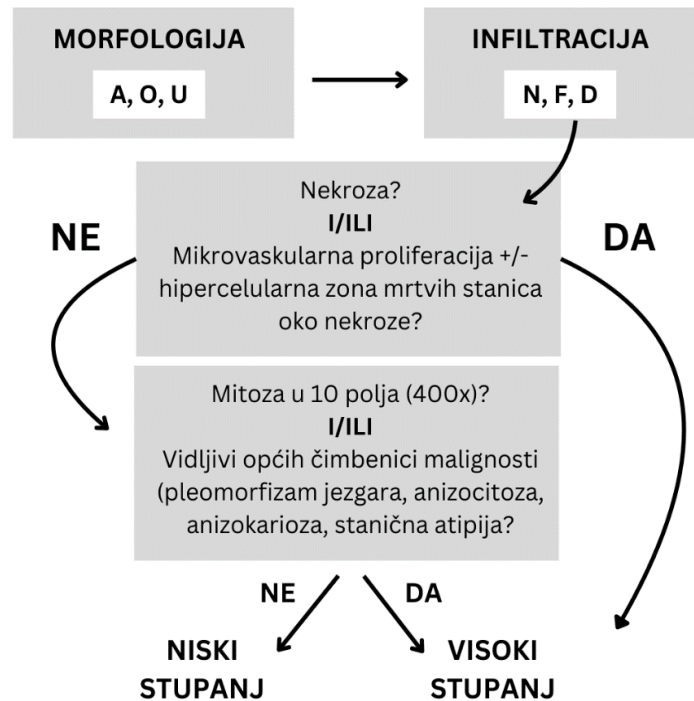
2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

2.1. Podjela intrakranijalnih neoplazija

2021. godine Svjetska zdravstvena organizacija objavila je posljednju službenu klasifikaciju tumora središnjeg živčanog sustava (SŽS) u humanoj medicini, koja se temelji na histologiji, imunohistokemiji te molekularnoj dijagnostici tumora (LOUIS i sur., 2021.). Klasifikacija obuhvaća složenu i sveobuhvatnu podjelu tumora na tipove i podtipove te sustav stupnjevanja tumora kojim se može pretpostaviti njihovo biološko ponašanje. Numeričkim oznakama stupnjeva (1-4), tumori se prema svojim karakteristikama dijele na tumore visokog (stupanj 3 i 4) te tumore niskog stupnja (stupanj 1 i 2). Istovjetna složena klasifikacija u veterinarskoj medicini još nedostaje, ali zbog značajnih međusobnih kliničkih, dijagnostičkih, fenotipskih i molekularnih sličnosti tumora u ljudi i životinja, isti kriteriji mogu se koristiti i u veterinarskoj medicini (Tablica 1.). Međutim, pristup klasifikaciji se kod pojedinih tumora razlikuje u odnosu na humanu medicinu (KOEHLER i sur., 2018.) (Slika 1.). Razvojem i uporabom naprednih metoda istraživanja tumora u veterinarskoj medicini, može se očekivati da će spomenuti pristup klasifikaciji neoplazija sve više dobiti na važnosti u narednim godinama.

Trenutna klasifikacija tumora u veterinarskoj medicini temelji se na histološkim i citološkim kriterijima za određivanje tipa stanice od koje tumor potječe, biologiji rasta i stupnju diferencijacije tumorskih stanica. Pojednostavljeno, u većini literature tumori mozga dijele se ovisno o lokaciji, porijeklu stanica i odnosu prema moždanim strukturama. Intrakranijalni tumori nalaze se unutar, a ekstrakranijalni izvan lubanjske šupljine. S obzirom na odnos prema moždanom parenhimu, razlikuju se intraaksijalni tumori, koji se nalaze unutar moždanog parenhima (npr. gliom) te ekstraaksijalni tumori, koji se nalaze izvan parenhima mozga, ali unutar lubanjske šupljine, a potječu od struktura koje prekrivaju mozak ili ga okružuju (npr. meningeom) (CHOUGULE, 2020.).

Intrakranijalni tumori mogu biti primarni, ukoliko potječu od parenhimskih stanica mozga (glija stanica i neurona), stanica koje čine vanjsku (meninge) i unutarnju (ependim) ovojniciu mozga ili od vaskularnih struktura (npr. koroidni pleksus) (DEWEY, 2016.).



Slika 1. Algoritam za pristup reklasifikaciji glioma na gliome niskog i gliome visokog stupnja na temelju morfoloških karakteristika i infiltracije tumora (Preuzeto od KOEHLER i sur., 2018.)

A = astrocitna morfologija; O = oligodendroglijalna morfologija; U = nedefinirana morfologija; N = bez infiltracije; F = žarišna infiltracija; D = difuzna infiltracija

Sekundarni tumori mozga porijeklom su od ekstraneuralnih organa, a s primarnog mjesta do mozga dolaze hematogeno (sekundarne metastaze) ili je riječ o ekstraneuralnim tumorima u blizini mozga koji komprimiraju ili izravnom ekspanzijom invadiraju mozak (SNYDER i sur., 2008.). Primarni tumori nosne šupljine, lubanje i frontalnog sinusa mogu se izravno proširiti na mozak (BAGLEY i PLATT, 2014.). U istoj životinji rijetko se može javiti primarni i sekundarni tumor mozga, istog ili različitog histološkog tipa. Također, moguća je pojava multiplih žarišta tumora u mozgu, što je povremena pojava kod meningeoma, histiocitnih sarkoma (MILLER i sur., 2019.) i oligodendroglioma (KOCH i sur., 2011.).

Tablica 1 Komparativni prikaz klasifikacije najčešćih primarnih intrakranijalnih neoplazija u veterinarskoj i humanoj medicini (Preuzeto od ROSSMEISL i sur., 2024.)

TKIVO PORIJEKLA	TIP TUMORA		STUPNJEVANJE	
	Relativna učestalost pojavnosti u pasa i mačaka		Veterinarska medicina	Humana medicina
Meninge	Meningeomi		<ul style="list-style-type: none"> • Stupanj I • Stupanj II (atipični) • Stupanj III (maligni) 	<ul style="list-style-type: none"> • Stupanj I • Stupanj II (atipični) • Stupanj III (maligni)
	Psi 40-50%	Mačke 40-60%		
Neuroepitel	Astroцитomi		<ul style="list-style-type: none"> • Niski stupanj • Visoki stupanj 	<ul style="list-style-type: none"> • Stupanj I (pilocitički) • Stupanj II (difuzni) • Stupanj III (anaplastični) • Stupanj IV (glioblastom)
	Psi 9-13%	Mačke <1-3%		
	Oligodendrogliomi		<ul style="list-style-type: none"> • Niski stupanj • Visoki stupanj 	<ul style="list-style-type: none"> • Stupanj II (oligodendrogliom) • Stupanj III (anaplastični)
	Psi 18-28%	Mačke <1-3%		
	Nediferencirani gliomi (oligoastroцитomi)		<ul style="list-style-type: none"> • Niski stupanj • Visoki stupanj 	<ul style="list-style-type: none"> • Stupanj II (oligoastroцитom) • Stupanj III (anaplastični oligoastroцитom)
	Psi 3%	Mačke nepoznato		
	Tumori koroidnog pleksusa		<ul style="list-style-type: none"> • Stupanj I (papilom) • Stupanj II (karcinom) 	<ul style="list-style-type: none"> • Stupanj I (papilom) • Stupanj II (atipični papilom) • Stupanj III (karcinom)
Psi 5-8%	Mačke <1%			

2.2. Osobitosti i učestalost primarnih tumora mozga

Primarni tumori mozga (PTM) dijele se ovisno o tipu tkiva od kojeg potječu. Meningeomi (porijeklom od meninga), gliomi (porijeklom od neuroepitela), koji obuhvaćaju nediferencirane gliome, oligodendrogliome i astrocitome te tumori koroidnog pleksusa predstavljaju najčešće primarne tumore i čine oko 90% svih PTM-a (MILLER i sur., 2019.). Drugi primarni tumori poput ependimoma, primarnih limfoma, primitivnih neuroektodermalnih tumora, *gliomatosis cerebri* i primarnog histiocitnog sarkoma su rijetki (ROSSMEISL i PANCOTTO, 2012.).

Pojedine pasmine sklone su nastanku određenih tumora te se gliomi češće javljaju kod brahicefaličnih pasmina, dok su za dolichocefalične pasmine karakteristični meningeomi. Neke od pretpostavki povećane prevalencije PTM-a u brahicefaličnih pasmina uključuju genetsku predispoziciju, veće promjene u intrakranijalnim tlakovima i smanjenu sposobnost mozga da kompenzira povećani intrakranijalni tlak što dovodi do nastanka kliničkih znakova i povećane sumnje na intrakranijalni proces (SONG i sur., 2013.). Međutim, predispozicija za nastanak PTM-a utvrđena je samo u nekih brahicefaličnih pasmina (SONG i sur., 2013.), a u literaturi se najčešće spominju francuski i engleski buldozi, boston terijeri, bokseri i bulmastifi (SNYDER i sur., 2006.; SONG i sur., 2013.). Prema jednoj studiji iz 2006., najčešće zahvaćene pasmine su križanci, zlatni retriveri, bokseri, labrador retriveri, njemački ovčari, bulmastifi i rotvajleri (SNYDER i sur., 2006.). Ranije studije u ovu skupinu stavljaju i škotske terijere i staroengleske ovčare (HEIDNER i sur., 1991.), a navode se još i škotski ovčari i erdel terijeri (BAGLEY i PLATT, 2014.). Međutim, treba uzeti u obzir da učestalost pasmina ovisi i o zastupljenosti pojedinih pasmina unutar populacije pasa na području na kojem je istraživanje provedeno. Prema studiji iz 2006., zlatni retriveri i bokseri imaju povećan rizik od nastanka PTM-a u odnosu na opću populaciju pasa (HEIDNER i sur., 1991.; BAGLEY i sur., 1999.; SNYDER i sur., 2006.).

Intrakranijalne neoplazije su uglavnom bolesti starijih pasa, ali zabilježena je pojava glioma i u mladih pasa, a slično je zabilježeno i u humanoj medicini (SONG i sur., 2013.). Prosječna dob kod pojave PTM-a iznosi 9,4 +/- 3,4 godine života (SNYDER i sur., 2006.). Međutim, neuroepitelni tumori neuralnog, embrionalnog ili porijekla od glija stanica češće se pojavljuju u mladim životinja (MILLER i sur., 2019.). Mladi psi imaju sklonost nastanku anaplastičnih i neuroepitelnih tumora (KUBE i sur., 2003.; SONG i sur., 2013.).

Najviše PTM-a nalazi se u telencefalonu, a oko $\frac{1}{5}$ PTM-a u olfaktornoj regiji telencefalona (SNYDER i sur., 2006.), kod koje su zabilježeni normalni nalazi neurološkog pregleda unatoč prisutnosti tumora (FOSTER i sur., 1988.). Kod $\frac{1}{4}$ pasa s primarnim tumorima mozga, postmortalnim pregledom utvrđena je prisutnost nepovezanih, ali kliničkih značajnih neoplazija (SNYDER i sur., 2006.). PTM mozga, a osobito karcinomi koroidnog pleksusa, mogu metastazirati unutar SŽS-a mehanizmom tzv. *drop* metastaza kojim se preko cerebrospinalnog likvora (CSL) tumorske stanice prenose dalje u moždane klijetke ili subarahnoidalni prostor (MILLER i sur., 2019.). U nekim slučajevima, znakovi disfunkcije kralježnične moždine mogu biti prvi znakovi bolesti (BAGLEY i PLATT, 2014.). U jednoj studiji opisana je pojava multiplih oligodendroglioma za koje se pretpostavlja da su istim mehanizmom zahvatili više žarišta u mozgu (KOCH i sur., 2011.).

Meningeomi

Meningeomi su najčešći primarni tumori mozga u pasa, čineći 51,5% PTM-a (SONG i sur., 2013.). Nastaju iz arahnoidalnog sloja meninga na periferiji moždanog parenhima i šire se prema unutra, a često infiltriraju kortikalni parenhim (BAGLEY i PLATT, 2014.). Vro su slični meningeomima u ljudi po osobitostima slikovne dijagnostike, makroskopskom i histološkom izgledu te ekspresiji faktora rasta i receptora. Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije, meningeomi su klasificirani u tri stupnja - I (benigni), II (atipični) i III (anaplastični). Iako su većinom benigni, zabilježen je značajno veći postotak atipičnih meningeoma u odnosu na humanu medicinu (STURGES i sur., 2008.). Medijan dobi kod dijagnoze meningeoma iznosi 10,5 godina (MILLER i sur., 2019.). Iznimno su rijetki u mladim pasa te je 2,3 puta veća mogućnost pojave meningeoma u velikih u odnosu na male pasmine pasa. Križanci, zlatni retriveri, minijaturni gubičari i štakorski terijeri imaju veći rizik od pojave meningeoma u usporebi s općom populacijom (SONG i sur., 2013.). Utvrđen je statistički značajan linearan odnos između starije dobi i povećane prevalencije meningeoma (SONG i sur., 2013.), a jedna studija pokazala je da za svaku godinu života postoji 40% veća šansa za nastanak meningeoma u odnosu na druge primarne tumore mozga (SNYDER i sur., 2006.). Jedna studija navodi veću učestalost u kuja, s omjerom incidencije mužjaci/ženke od 0.6 (ADAMO i sur., 2003.). Postoji nekoliko histoloških podtipova meningeoma u pasa (DEWEY, 2016.). Meningeomi su histološki većinom benignog karaktera (BAGLEY i PLATT, 2014.), a zbog sporog rasta i vremena potrebnog za nastanak kliničkih znakova, meningeomi mogu biti

i slučajan nalaz (SNYDER i sur., 2006.). Vlasnici znakove bolesti prednjeg mozga, poput uznemirenosti i promjena svijesti, ponekad pripisuju normalnom procesu starenja (BAGLEY i PLATT, 2014.). Kod mačaka je česta pojava multiplih meningeoma (17% meningeoma), ali kod pasa su takvih slučajevi rijetki (MCDONNELL i sur., 2007.).

Gliomi

Gliomi su drugi najčešći PTM, a njihova učestalost varira ovisno o studiji, od 36 do 70% (JOSE-LOPEZ i sur., 2021.). Gliomi nastaju iz potpornih stanica moždanog parenhima (BAGLEY i PLATT, 2014.). Mogu se podijeliti na oligodendrogliome (oko 70%), astrocitome (oko 22%) i nediferencirane gliome (oko 8%). Nediferencirani gliomi su karakterizirani kao gliomi kod kojih nedostaju dominantne morfološke osobitosti koje bi omogućile točnu klasifikaciju na oligodendrogliome ili astrocitome (KOEHLER i sur., 2018.). Medijan dobi pasa pri postavljanju dijagnoze glioma iznosi 8 godina (MILLER i sur., 2019.), ali su zabilježeni pojedinačni slučajevi pasa starih samo par mjeseci. Najčešće se javljaju u pasa težine 25-30 kg te je 1,5 puta veća mogućnost pojave glioma u velikih u odnosu na male pasmine pasa. Kao i kod meningeoma, utvrđena je statistički značajna linearna povezanost između starije dobi i povećane prevalencije neoplazija glija stanica. Mužjaci češće oboljevaju, s omjerom incidencije mužjaci/ženke od 1,53 (JOSE-LOPEZ i sur., 2021.). Gliomi se mogu javiti u bilo kojem dijelu parenhima mozga, a 60-89% glioma su tumori visokog stupnja (MAY i sur., 2024.). Najčešće se javljaju u fronto-olfaktornoj, temporalnoj i parijetalnoj regiji moždane hemisfere. Ukoliko je tumor zahvatio više od jedne regije u mozgu, klasificira se kao gliom visokog stupnja (JOSE-LOPEZ i sur., 2021.).

Više od 50% svih glioma u pasa javlja se u određenih brahicefaličnih pasmina, a prema nekim studijama taj postotak je znatno veći (80%) (JOSE-LOPEZ i sur., 2021.). Boston terijeri, engleski *toy* španijeli, bokseri, bulmastifi te francuski i engleski buldozi imaju povećan rizik od nastanka glijalnih neoplazija. Buldozi, boston terijeri i bokseri imaju veću prevalenciju oligodendroglioma (KOEHLER i sur., 2018.), dok je kod boksera i boston terijera utvrđen veći rizik od nastanka astrocitoma. Lokus na kromosomu (CFA) 26 povezan je s rizikom nastanka glioma među brojnim pasminama, a regionalnim mapiranjem otkrivene su varijante nukleotida u tri susjedna gena - DENR, CAMKK2 i P2RX7 koji su povezani s prijemljivošću prema

gliomima. Posljednja dva gena važna su za nastanak i progresiju tumora u ljudi (MILLER i sur., 2019.).

Glioblastoma cerebri je rijedak, difuzno infiltrativni tip glioma koji se javlja u dva oblika. Tip I je češći, nema “efekt mase” i ne narušava arhitekturu mozga, dok je kod tipa II vidljiva lezija uz prisutnost difuzne neoplastične infiltracije mozga. Glioblastom je često bilateralan i može zahvatiti moždane hemisfere, mali mozak, moždano deblo i kralježničnu moždinu (DEWEY, 2016.). Takozvani leptirasti gliom je astroцитom visokog stupnja koji preko *corpus callosum* zahvaća obje hemisfere stvarajući simetrični oblik, nalik na krila leptira. U jednoj studiji opisan je suspektan nalaz leptirastog glioma na MR-u u tri psa sa znakovima multifokalne ili difuzne bolesti prednjeg mozga. Leptirasti gliom treba razmotriti kao moguću diferencijalnu dijagnozu u pasa s intraaksijalnim lezijama koje se protežu preko *corpus callosum* zahvaćajući obje moždane polutke (ROSSMEISL i sur., 2016.).

Ependimomi i neoplazije koroidnog pleksusa

Ependimomi i neoplazije koroidnog pleksusa (NKP) nastaju unutar ili oko sustava moždanih klijetki. Neoplazije koroidnog pleksusa javljaju se na mjestu istoimenih struktura, a čine 5,7% PTM-a. Nastaju na mjestima gdje je koroidni pleksus koncentriran - u trećoj, četvrtoj i lateralnim moždanim klijetkama (BAGLEY I PLATT, 2014.). Medijan dobi kod dijagnoze neoplazije koroidnog pleksusa iznosi 5,5 godina (MILLER i sur., 2019.). Velike pasmine pasa imaju 6,5 puta veću vjerojatnost od pojave neoplazija u odnosu na male pasmine. Dalmatinski psi i engleski seteri imaju povećan rizik od nastanka neoplazija koroidnog pleksusa u odnosu na opću populaciju pasa. Iako je veća incidencija NKP-a utvrđena u zlatnih retrivera (WESTWORTH i sur., 2008.), isto nije potvrđeno narednim studijama (SONG i sur., 2013.). S obzirom na njihovu povezanost sa sustavom ventrikula, ependimomi i NKP često uzrokuju opstruktivni hidrocefalus.

Histiocitni sarkom

Histiocitni sarkomi (HS) nastaju od intersticijskih dendritičkih stanica, a mogu se javiti kao lokalizirana bolest ili diseminirana kada zahvate različite organe. Ovi tumori su

ekstraaksijalni i njihovo razlikovanje na MR-u od drugih, češćih i benignih tumora poput meningeoma može biti izazovno. Mogu se javiti kao primarne ili sekundarne intrakranijalne neoplazije. Utvrđena je pasminska predispozicija za nastanak histiocitnih sarkoma i to u bernskih planinskih pasa, zlatnih retrievera, rotvajlera, korgija i šetlandskih ovčara. Korgiji i šetlandski ovčari imaju predispoziciju za nastanak primarnih histiocitnih sarkoma koje karakterizira nalaz upale u CSL-u, dok je u rotvajlera utvrđen isključivo diseminirani oblik. Iako terapija može produljiti vrijeme preživljavanja, prognoza je općenito loša (TOYODA i sur., 2020.). U literaturi se ponekad koristi drugi naziv za histiocitni sarkom – maligna histiocitoza (DEWEY, 2016.).

2.3. Osobitosti i učestalost sekundarnih tumora mozga

Sekundarni tumori mozga (STM) čine polovicu svih intrakranijalnih neoplazija u pasa (ROSSMEISL i sur., 2024.). Povećana incidencija sekundarnih tumora u odnosu na ranija istraživanja može se objasniti agresivnijim onkološkim metodama liječenja koje produljuju vrijeme preživljavanja, a time i ostavljaju vrijeme za nastanak metastaza u mozgu. Također treba uzeti u obzir da se mozak rutinski nije pregledavao kao mjesto metastaziranja (SNYDER i sur., 2008.). Sekundarni tumori mozga nastaju kao posljedica hematogenog metastaziranja ekstraneuralnih tumora ili kao posljedica kompresije i/ili infiltracije mozga ekstraneuralnim tumorima u blizini. Prema jednoj studiji koja je obuhvatila 177 pasa sa sekundarnim tumorima mozga, 62% STM-a su sekundarne metastaze (SNYDER i sur., 2008.). Najčešći sekundarni tumori su hemangiosarkomi (29-35%), tumori hipofize (11-25%), limfomi (12-20%) i metastatski karcinomi (11-20%) (ROSSMEISL i sur., 2024.) te čine oko 80% svih STM-a (ROSSMEISL i PANCOTTO, 2020.). Prosječna dob kod dijagnoze STM-a je 9 godina (+/- 3 godine) (SNYDER i sur., 2008.). Tumori koji mogu zahvatiti mozak iz periferije uključuju nazalne karcinome i karcinome frontalnog sinusa (adenokarcinom, karcinom pločastih stanica), tumore kalvarija (npr. osteosarkom, hondrosarkom, multilobularni osteohondrosarkom), tumore hipofizne žlijezde (hipofizni makroadenomi) i tumore ovojnica živaca (npr. petog kranijalnog živca) (DEWEY, 2016.). Prema nekim istraživanjima, smatra se da tumori koji metastaziraju u pluća imaju veću vjerojatnost metastaziranja u mozak. Mjesto spoja sive i bijele tvari je često mjesto nastanka metastaza zbog pojačane vaskularizacije, dok se metastaze u moždanom deblu i kralježničnoj moždini javljaju rjeđe (BAGLEY i PLATT, 2014.). Postmortalnim pregledom pasa sa sekundarnim tumorima mozga, isti tipovi tumora najčešće

su utvrđeni u plućima, bubrezima i srcu (SNYDER i sur., 2008.). STM u većini slučajeva zahvaćaju veliki mozak, a najčešći klinički znak je promjena stanja svijesti (SNYDER i sur., 2008.). Pojava kliničkih znakova i neurološka disfunkcija uzrokovana je istim mehanizmima kao i kod PTM-a - izravnom invazijom i oštećenjem moždanog tkiva ili sekundarnim učincima poput upale, krvarenja i opstruktivnog hidrocefalusa (DEWEY, 2016.).

Tumori hipofize

Tumori hipofize su relativno česti u pasa, a mogu se javiti u području turskog sedla (*sella turcica*) ili supraselarnom području (BAGLEY i PLATT, 2014.). Tumori hipofize mogu rezultirati pojavom znakova sekundarnog hiperadrenokorticisma ili dovesti do disfunkcije SŽS-a (BAGLEY i PLATT, 2014.). U humanoj medicini tumori hipofize klasificiraju se prema veličini u dvije skupine; pituitarne mikrotumore, čiji je promjer manji od 10 mm te pituitarne makrotumore, ukoliko je tumor jednak ili veći od 10 mm (MENCHETTI i sur., 2019.). S obzirom na to da u pasa tumori veličine 6-10 mm uzrokuju povećanje hipofizne žlijezde, ne mogu se svrstati u mikrotumore. Stoga se za objektivno određivanje povećanja hipofize koristi omjer visine pituitarne mase i površine mozga koji se određuje na CT-u i kontrastnoj T1 snimci s naglašenim kontrastom (T1W), a uveden je i pojam “detektabilna pituitarna masa” koja se klasificira kao “povećana” ili “nepovećana” (MENCHETTI i sur., 2019.). Međutim, u literaturi se svakodnevno koristi podjela na mikroadenome i makroadenome.

Najčešći tip tumora hipofize je kortikotropni adenom (SANDERS i sur., 2021.). Makroadenomi nastaju dorzalno od turskog sedla i uzrokuju kompresiju diencefalona, ali neurološka disfunkcija može biti minimalna (BAGLEY i PLATT, 2014.). Pituitarni makrotumori se više povezuju s razvojem neuroloških znakova u odnosu na mikrotumore. U otprilike 10-30% slučajeva hiperadrenokorticisma ovisnog o hipofizi, tumor će izazvati pojavu neuroloških znakova (BERTOY i sur., 1996.).

Hormonalno “tihi” tumori hipofize često prolaze nezamijećeno zbog izostanka kliničkih znakova hormonalnog sindroma (SANDERS i sur., 2021.), a pojava kliničkih znakova treba potaknuti sumnju na funkcionalni tumor hipofize (ROSSMEISL i PANCOTTO,

2012.). Veličina tumora ne može se predvidjeti na temelju rezultata endokrinoloških pretraga (BAGLEY I PLATT, 2014.).

2.4. Patofiziologija intrakranijalnih neoplazija

Primarne i sekundarne intrakranijalne neoplazije su mase koje “zauzimaju” prostor i dovode do pojave kliničkih znakova izravnom kompresijom ili invazijom moždanog tkiva. Sekundarni učinci tumora, poput peritumoralnog edema, upale, krvarenja, opstruktivnog hidrocefalusa i promjena u komunikaciji između stanica mogu uzrokovati ili pogoršati kliničke znakove (ROSSMEISL i sur., 2024.).

Pogoršanje stanja najčešće je posljedica poremećaja homeostaze intrakranijalnog tlaka. IKT ovisi o sumi svih struktura koji se nalaze unutar kalvarija – parenhima mozga, krvi i CSL-a. Cerebralni perfuzijski tlak predstavlja razliku između srednjeg arterijskog i intrakranijalnog tlaka, a važan je za očuvanje perfuzije mozga potrebne za održavanje minimalnih potreba mozga za kisikom i nutrijentima. *Monro-Kellie* hipoteza opisuje odnos između tlaka i volumena unutar prostora koji se ne može širiti, kao što je lubanjska šupljina, zbog čega povećanje jednog čimbenika zahtijeva kompenzatorno smanjenje drugog u svrhu održavanja homeostaze. Kompenzacija je moguća u ranom razdoblju rasta tumora smanjenjem produkcije CSL-a i usmjeravanjem CSL-a u spinalni subarahnoidalni prostor (ROSSMEISL i PANCOTTO, 2012.).

Stupanj promjene, odnosno povećanja intrakranijalnog tlaka (IKT), ovisi o rastu, svojstvima, invazivnosti i lokalizaciji tumora te je utvrđena pozitivna korelacija između volumena tumora i intrakranijalnog tlaka (ROSSMEISL i sur., 2024.). Za neke tumore koje karakterizira spor rast, kao što su meningeomi, homeostatski mehanizmi mogu ostati očuvani unatoč značajnom povećanju volumena tumora (ROSSMEISL i PANCOTTO, 2012.). Međutim, progresivni rast tumora s vremenom nadvlada kompenzatorne i homeostatske mehanizme dovodeći do nastanka intrakranijalne hipertenzije (IKH). IKH i posljedično smanjena perfuzija mozga osnovni su mehanizmi za nastanak primarnih i sekundarnih učinaka tumora na mozak. Treba naglasiti da će unutar zatvorenog prostora kalvarija, čak i spororastući tumori niskog stupnja i benignog karaktera bez liječenja uzrokovati progresivno pogoršanje do smrti kao posljedica razvoja nekompenzirane intrakranijalne hipertenzije (ROSSMEISL i sur., 2024.).

Moguće je mjeriti IKT, ali s obzirom na invazivnost metoda, IKH najčešće se prepoznaje na temelju znakova *Cushingovog* refleksa, koji uključuju povećanje sistoličkog krvnog tlaka, povećanu razliku između tlakova te nastanak bradikardije (ROSSMEISL i sur., 2024.).

Hernijacija mozga predstavlja krajnju posljedicu intrakranijalne hipertenzije. Akutno i izraženo kliničko pogoršanje zbog intrakranijalne hipertenzije najčešće je uzrokovano edemom mozga, opstruktivnim hidrocefalusom, poremećajem perfuzije mozga poput ishemije ili krvarenja, fizičkim pomicanjem moždanih struktura ili njihovom kombinacijom (ROSSMEISL i PANCOTTO, 2012.). Gliomi i tumori koroidnog pleksusa imaju značajnu neovaskularnu proliferaciju zbog čega mogu spontano krvariti (ROSSMEISL i PANCOTTO, 2012.).

Tri su osnovna mehanizma nastanka edema mozga. Vazogeni edem nastaje kao posljedica disrupcije vaskularnog endotela te je čest u životinja s intrakranijalnim neoplazijama. Tumoralna neovaskulatura može biti abnormalna, poput povećane ekspresije faktora rasta u endotelu, što je zabilježeno u slučaju glioma. Meningeomi i gliomi visokog stupnja često su povezani s nastankom značajnog vazogenog edema. Citotoksični edem nastaje zbog gubitka funkcije Na^+/K^+ crpke, uglavnom zbog nedostatka energije, kao što je to slučaj kod ishemije, hipoglikemije ili zbog nakupljanja reaktivnih kisikovih spojeva i dušičnog oksida. Intersticijski edem često prati opstruktivni hidrocefalus koji nastaje zbog kompresije nekog segmenta sustava klijetki zbog prisustva intrakranijalne mase, krvarenja ili okluzije *drop* metastazama koji priječe protok CSL-a. Dijelovi ventrikularnog sustava na kojem je normalno prisutno suženje (mezencefalični akvedukt i intraventrikularni otvor), najčešća su mjesta nastanka edema, a tumori koji nastaju u ventrikularnom sustavu (tumori koroidnog pleksusa, endimomi i meningeomi) često su povezani s opstruktivnim hidrocefalusom.

Patofiziologija nastanka napadaja nije u potpunosti razjašnjena, ali pretpostavlja se da do njih dolazi zbog promjena tumorskog i peritumorskog mikrokoliša, rezultirajući promjenama povezanosti i funkcije moždanih stanica te narušavanjem permeabilnosti krvnih žila i opskrbe krvlju (MILLER i sur., 2019.). Ne razviju svi psi s tumorima mozga napadaje, stoga se može zaključiti da postoje epileptogeni čimbenici (SCHWARTZ i sur., 2011.). Neki od njih su ishemija mozga, denervacija kore mozga, promjene ravnoteže neurotransmitera i njihovih receptora, plastičnost neurona, aksona i sinapsi te promjene odnosa iona i pH vrijednosti, čime dovode do nastanka peritumoralnog imunskog odgovora i promjena u međustaničnoj komunikaciji glija stanica. Velik dio tumora ne potječe od neuronalnih stanica

te nemaju epileptogena svojstva zbog kojih bi mogli generirati akcijski potencijal, stoga nastanak napadaja ovisi o utjecaju tumora na okolno živčano tkivo (SCHWARTZ i sur., 2011.). Tumori uzrokuju oštećenje neurona, glija stanica i krvnih žila izravnim mehaničkim putem ili izazivanjem upale (ROSSMEISL i PANCOTTO, 2012.).

Bol kod IKN-a se može javiti zbog kompresije ili rastezanja meningi, korijena živaca ili vaskulature, tumorske infiltracije periosteuma ili muskulature, odnosno nastanka upale (meningitisa, neuritisa ili radikulitisa) kao posljedice učinka tumora (ROSSMEISL i PANCOTTO, 2020.).

Tumori mogu uzrokovati tzv. paraneoplastični sindrom, odnosno imati učinke i na udaljene strukture u organizmu. Najčešći primjer paraneoplastičnog sindroma kod funkcionalnih tumora hipofize je hiperadrenokorticism u pasa.

2.5. Dijagnostika intrakranijalnih neoplazija

S obzirom na to da se većina intrakranijalnih neoplazija javlja u pasa srednje i starije dobi, dijagnostika treba uključivati opći i neurološki klinički pregled, hematološku i biokemijsku pretragu krvi te analizu urina zbog provjere zdravstvenog stanja i isključivanja drugih bolesti (SNYDER i sur., 2006.).

I Neurološki pregled

Na tumor mozga treba posumnjati u pasa srednje ili starije dobi s perakutnim, akutnim ili kroničnim kliničkim znakovima disfunkcije mozga, osobito ukoliko je klinička slika progresivna (ROSSMEISL i PANCOTTO, 2020.). Pojava napadaja po prvi put u pasa starijih od 5 godina (MILLER i sur., 2019.) indikativna je za intrakranijalne tumore, osobito u predisponirajućih pasmina. Intrakranijalne neoplazije češće su u prednjem mozgu nego u moždanom deblu. Tumori u frontalno-olfakturnoj regiji mogu imati normalan neurološki nalaz, a od drugih znakova ih često prate napadaji ili promjene ponašanja (BAGLEY i sur., 1999.; MILLER i sur., 2019.).

Napadaji predstavljaju najčešći klinički znak, s pojavnosti u oko polovice pasa s tumorima u prednjem mozgu. U nekim radovima taj je broj veći i iznosi oko 67%, a kod $\frac{3}{4}$ životinja napadaji su prvi klinički znak intrakranijalnog procesa (SCHWARTZ i sur., 2011.). Jačina tumorom uzrokovanih napadaja u više od polovice pasa progredira do rojeva napadaja, odnosno epileptičkog statusa (SE) prije provedbe MR-a. Napadaji se češće javljaju u pasa s tumorima u frontalnom režnju, a kod najvećeg broja pasa s napadajima neoplazija se nalazi u temporalnom, frontalnom, parijetalnom režnju ili olfaktornom bulbusu. Lokacija povećanog intenziteta oko lezije na T2 snimkama od veće je važnosti za procjenu nastanka napadaja u odnosu na stupanj peritumoralnog edema. To je posljedica različitog praga ekscitabilnosti između regija u mozgu, stoga edemi manjeg stupnja u područjima s nižim pragom imaju veća epileptogena svojstva u odnosu na edem višeg stupnja u regijama s višim pragom (SCHWARTZ i sur., 2011.).

Tablica 2. Klinički znakovi u pasa s najčešćim primarnim intrakranijalnim neoplazijama (Prilagođeno prema SNYDER i sur., 2006.)

Tip tumora	Dob*	Br. pasa	Napadaji	SV	Bolnost u vratu	Gubitak vida	Svijest**	Regurgitacija
Meningeom	11,1 ± 2,7	73	43	16	4	6	20	5
Astroцитom	8,6 ± 3,3	25	9	8	2	6	12	0
Oligodendrogliom	8,1 ± 3,1	25	18	2	3	5	10	0
Tumor koroidnog pleksusa	7,0 ± 2,2	12	2	5	5	0	9	1

* Dob pri prvoj pojavi kliničkih znakova, izražena u godinama

** Promjene stupnja svijesti

Od ostalih kliničkih znakova PTM-a, ističu se promjene stanja svijesti, vestibularni sindrom, kruženje, sljepoća, hiperestezija vrata, anizokorija i regurgitacija (SNYDER i sur., 2006.) (Tablica 2.). Prema jednoj novijoj studiji provedenoj na značajnom broju pacijenata, uz napadaje, najčešći klinički znak kod glioma su proprioceptivni deficiti, promjene stanja

svijesti, abnormalnosti hoda, deficiti vida i promjene u ponašanju (JOSE-LOPEZ i sur., 2021.). Znakovi centralnog vestibularnog sindroma najčešće su povezani s lezijom u kaudalnom dijelu moždanog debla (MILLER i sur., 2019.). Međutim, znakovi koji pomažu u razlikovanju centralnog od perifernog vestibularnog sindroma, poput vertikalnog nistagmusa i propioceptivnih deficita, nisu uvijek prisutni. Stoga je u pasa starijih od 5 godina s vestibularnim znakovima indicirana napredna slikovna dijagnostika u svrhu isključenja intrakranijalnih tumora (BAGLEY i sur., 1999.). U jednoj studiji u kojoj je opisana pojava astrocitoma u mladih pasa, inicijalni razlog zaprimanja je u 2/3 slučajeva bila bolnost u vratu, a dijagnosticirana je bila i idiopatska epilepsija (KUBE i sur., 2023.), stoga ne bi trebalo isključiti intrakranijalne neoplazije s popisa diferencijalnih dijagnoza zbog atipičnog nalaza, uključujući i kod mladih pasa.

Kod sekundarnih tumora mozga, najčešći klinički znakovi su promjene stupnja svijesti, napadaji te poliurija i polidipsija (PUPD). PUPD može biti rezultat drugih komorbiditeta, poput bolesti jetre i bubrega, a pojava polidipsije može se javiti sekundarno zbog gubitka krvi kod hemangiosarkoma. 40% pasa s hemangiosarkomom nema neurološke znakove, a razlog zaprimanja povezan je sa znakovima primarne bolesti (SNYDER i sur., 2008.). Samo oko 15% pasa s metastaskim tumorima mozga razvije napadaje, a i u humanoj medicini se pokazalo da su takvi tumori manje epileptogeni u odnosu na primarne tumore mozga (SCHWARTZ i sur., 2011.).

Medijan razdoblja od pojave kliničkih znakova do donošenja dijagnoze iznosi 26 dana kod PTM-a (SNYDER i sur., 2006.), a kod STM-a 21 dan (SNYDER i sur., 2008.). Većina PTM-a su solitarne mase te neuroanatomska lokalizacija odgovara zahvaćenoj regiji u mozgu (MILLER i sur., 2019.). Međutim, sekundarni utjecaji poput edema, krvarenja ili hernijacije mozga mogu zahvatiti više regija u mozgu. U jednoj studiji koja je obuhvatila 173 PTM-a, polovica tumora nalazila se u više od jedne anatomske regije mozga (SNYDER i sur., 2006.) zbog čega neurološki nalaz može ukazivati na multifokalnu bolest. Diferencijalno-dijagnostički treba uzeti u obzir mogućnost pojave tzv. *drop* metastaza, kao što je slučaj kod oligodendroglioma, meningeoma, ependimoma i tumora koroidnog pleksusa, koji mogu rezultirati takvim nalazom (KOCH i sur., 2011.; ROSSMEISL i PANCOTTO, 2012.). Međutim, *drop* metastaze mogu nastati i tijekom kirurškog uklanjanja intrakranijalnih tumora. Klinički znakovi odgovaraju lokaciji metastaza, a zabilježena je i pojava znakova jake akutne disfunkcije kralježnične moždine u pacijenata u kojih su primarne intrakranijalne neoplazije

bile asimptomatske (ROSSMEISL i PANCOTTO, 2012.). Također, neki PTM, kao što je leptirasti glioblastom, po definiciji zahvaćaju obje moždane hemisfere (*butterfly glioblastoma*). Moguća je i pojava multiplih meningeoma, iako nije toliko česta u pasa koliko je to slučaj u mačaka. Oligodendrogliomi se mogu manifestirati kao multifokalna bolest ili difuzna sa zahvaćanjem leptomeninga. Zabilježena je i rijetka pojava primarnih i sekundarnih IKN-a, odnosno PTM-a različitih etiologija (ROSSMEISL i PANCOTTO, 2020.).

Klinički znakovi u pasa s hernijacijom mozga odgovaraju znakovima disfunkcije kaudalnog moždanog debla (WALMSLEY i sur., 2006.), ali su neke druge studije pokazale da 40% do 75% pasa s nalazom hernijacije mozga na snimkama nema kliničke znakove koji tome odgovaraju (GIANNASI i sur., 2020.).

Kod funkcionalnih tumora hipofize koji dovode do nastanka hiperadrenokorticismu u pasa, klinički znakovi mogu odražavati samo hormonalnu bolest (ROSSMEISL i PANCOTTO, 2012.). U otprilike 10-30% slučajeva hiperadrenokorticismu ovisnog o hipofizi, tumor će izazvati pojavu neuroloških znakova (BERTOY i sur., 1996.). Pojava neuroloških znakova kod hiperadrenokorticismu ovisnog o hipofizi može nastati zbog disfunkcije neurona ili vaskularne encefalopatije posljedično hiperkoagulabilnosti i hipertenziji, dobro poznatim komplikacijama ove bolesti koje predisponiraju na cerebrovaskularne ozljede. Kod pasa s detektabilnim pituitarnim tumorima, zabilježeni su znakovi disfunkcije prednjeg mozga, ali i abnormalnosti hoda te hiperestezije. Najčešći znakovi su promjene stanja svijesti i ponašanja, osobito kod povećanih pituitarnih masa te abnormalnosti hoda i posturalnih reakcija. Kod svih pasa koji su imali emprostotonus bila je vidljiva kompresija mozga, a psi su pokazivali znakove bolnosti u području vrata i/ili glave što može biti posljedica kompresije ili rastezanja meninga ili krvnih žila u mozgu (MENCHETTI i sur., 2019.).

Pituitarna apopleksija je definirana kao perakutna disfunkcija neurona povezana s infarktom ili krvarenjem hipofiznog tumora, ali je rijetka u pasa. Klinički znakovi mogu biti nespecifični, poput depresije i promjene ponašanja, ali mogu se manifestirati u obliku deficita vida i pojave napadaja (ROSSMEISL i PANCOTTO, 2012.). Težina znakova neurološke disfunkcije ima prognostičku važnost u pasa kod kojih je planirana kirurška resekcija tumora (GIANNASI i sur., 2020.).

II Osnovne metode slikovne dijagnostike - RTG/UZV

Rendgenološka (RTG) i ultrazvučna (UZV) pretraga mogu se razmotriti kao dio dijagnostičkog plana u svrhu otkrivanja drugih komorbiditeta. Stariji psi imaju veću mogućnost abnormalnog nalaza ultrazvučne pretraga abdominalne šupljine te je njegova upotreba preporučena za otkrivanje ekstrakranijalnih neoplazija prije provedbe naprednih metoda slikovne dijagnostike ili operativnog zahvata. Međutim, zbog visoke osjetljivosti, ali nedovoljne specifičnosti ove pretrage, potrebno je nalaz upotpuniti biopsijom (TONG i sur., 2015.). Radiografija rijetko pomaže u dijagnostici PTM-a, ali može biti korisna kod STM-a koji potječu s kalvarija. Nepovezane neoplazije u prsnoj ili trbušnoj šupljini javljaju se u 3-23% pasa s primarnim tumorima mozga (ROSSMEISL i sur., 2024.). Prema jednoj studiji, abnormalnosti prsne šupljine prisutne su u otprilike 1/3 pasa s primarnim tumorima mozga, a najčešće uključuju suspektne metastaze nepovezanih ekstrakranijalnih neoplazija, pneumoniju i megaezofagus (SNYDER i sur., 2006.). Kod sekundarnih tumora, slične rendgenološke abnormalnosti prsne šupljine utvrđene su u 54% pasa. Pokazalo se da psi kod kojih su bolesti diseminirane i koji imaju pulmonalne metastaze imaju veći rizik od razvoja metastaza u mozgu (SNYDER i sur., 2008.). U jednoj studiji koja je obuhvatila 101 psa s primarnim tumorima s niskim metastatskim indeksom (intranazalni tumori, primarni tumori mozga i sarkomi mekog tkiva), rendgenološke i/ili ultrazvučne abnormalnosti prsne i/ili trbušne šupljine su pronađene u 97% slučajeva, a u 9% pasa dokazani su ozbiljni komorbiditeti (BIGIO i sur., 2015.). Međutim, nalazi ovih pretraga značajno utječu na plan liječenja tek u 8% pacijenata s intrakranijalnim tumorima (ROSSMEISL i sur., 2024.).

III Napredna slikovna dijagnostika - MR i CT

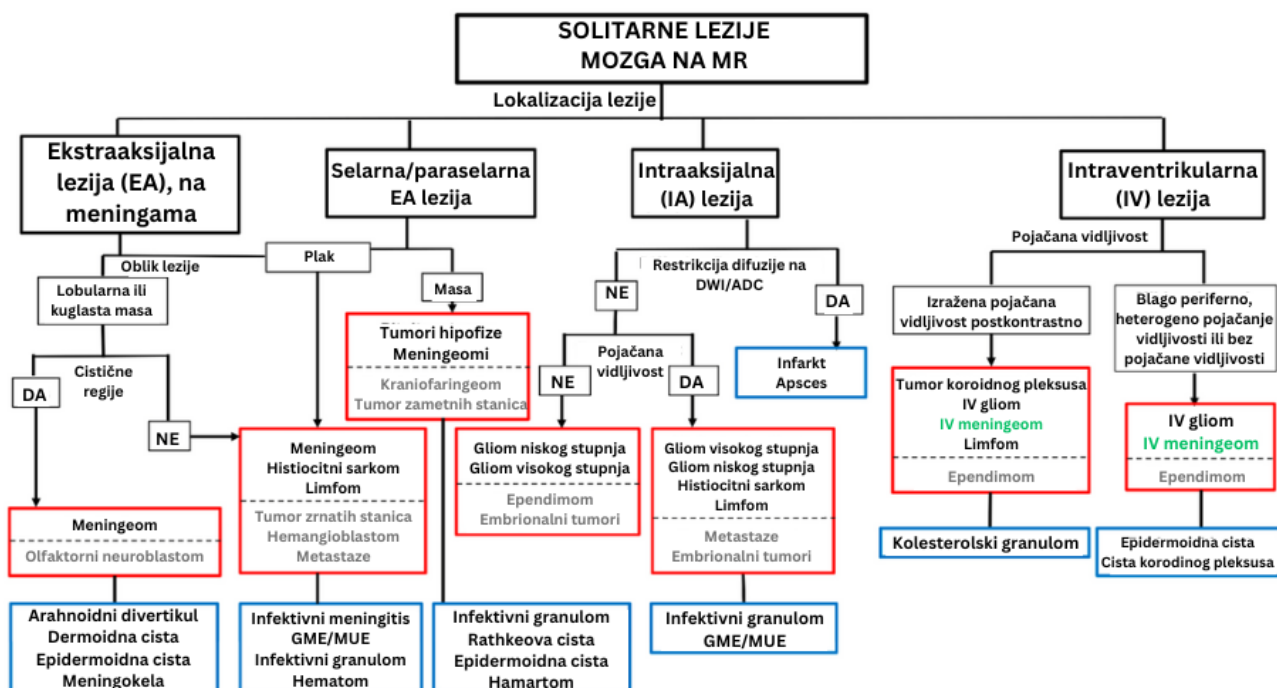
Napredne metode slikovne dijagnostike imaju iznimnu ulogu u *ante mortem* dijagnostici IKN-a. MR se smatra zlatnim standardom te je dijagnostička metoda izbora kod pasa s kliničkim znakovima intrakranijalne bolesti. Međutim, CT je i dalje u širokoj upotrebi zbog veće dostupnosti u odnosu na MR, a osobito se koristi za planiranje terapije zračenjem, stereotaktične biopsije mozga (SBM) te u dijagnostici tumora izvan kalvarija (STADLER i sur., 2017.). Prema jednoj studiji, CT je točno predvidio prisutnost tumora mozga u 90% slučajeva, dok je kod MR-a točnost iznosila 100%. Prednost MR-a u odnosu na CT pokazale su još neke studije (BRANT-ZAWADZKI i sur., 1984.; GAVIN i sur., 1995.; THOMAS i sur.,

1996.). MR ima visoku specifičnost (oko 95%), ali značajno nižu osjetljivost (60-85%) kod PTM-a (ROSSMEISL i sur., 2024.). U otprilike 70% slučajeva, nalaz MR-a i najizglednija diferencijalna dijagnoza odgovarali su histološkom tipu tumora (SNYDER i sur., 2006.). Međutim, pojedine studije pokazale su da je MR neprikladan za određivanje tipa i stupnja tumora (STADLER i sur., 2017.; JOSE-LOPEZ, 2021.).

Karakterističan nalaz omogućava točno predviđanje čestih tipova tumora, poput meningeoma, glioma i tumora hipofize, međutim neki tumori i bolesti mozga imaju zajedničke karakteristike što može dovesti do dijagnostičkih pogrešaka i nepouzdanosti nalaza (RODENAS i sur., 2011.; MAY i sur., 2024.). Zbog ovih ograničenja važno je interpretirati nalaze slikovne dijagnostike u kontekstu kliničkih znakova (DIANGELO i sur., 2019). Razlikovanje intraaksijalnih od ekstraaksijalnih lezija putem MR-a može biti izazovno, osobito ukoliko se lezija nalazi na periferiji. Prisustvo takozvanog *claw sign* podupire, ali ne potvrđuje, da je riječ o intraaksijalnoj leziji (MAY i sur., 2024.).

Nalaz hernijacije mozga, efekta mase i promjer ovojnice očnog živca na MR-u mogu pomoći u određivanju intrakranijalne hipertenzije. Vrijednosti izravno mjenog intrakranijalnog tlaka bile su značajno više u skupini pasa u kojoj je MR-om predviđena IKH. Također, ti psi su imali značajno više pokazatelja multiplih pomaka anatomskih struktura na MR snimkama (GIANASSI i sur., 2020.) te značajno veće lezije i omjer volumena lezije i mozga na snimkama s naglašenim T2 kontrastom (T2W). Odsutnost hernijacija u skupini pasa kojoj je MR-om predviđena normalna vrijednost IKT-a pokazatelj je negativne prognostičke važnosti odsutnosti hernijacija kod procjene IKT-a putem MR-a. Međutim, ova studija pokazala je da klinička procjena IKT-a ne može pouzdano razlučiti pse s IKH-om od onih bez (GIANASSI i sur., 2020.).

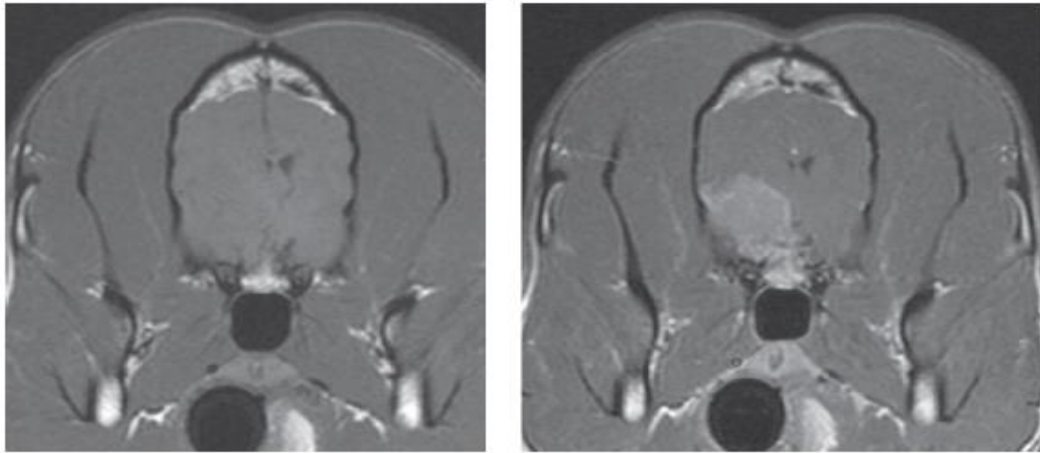
2024. godine objavljen je pregled literature slikovne dijagnostike IKN-a u pasa i mačaka kojim su prikazane karakteristike tumora ovisno o broju, obliku, rubovima i lokaciji lezije te intenzitetu signala u različitim sekvencama snimanja (Slika 2.). Protokol snimanja MR-a trebao bi se sastojati od minimalno multiplanarnih ili 3D T2W slika, multiplanarnih ili 3D T1W slika (prije i poslije kontrasta), potiskivanja signala tekućine u inverznoj sekvenci (FLAIR), T2 gradijentne eho sekvence (T2*GRE) ili pulsne sekvence (SWI) te sekvence difuzijskog ponderiranog snimanja (DWI)/sekvence difuzijsko tenzornog snimanja (DTI).



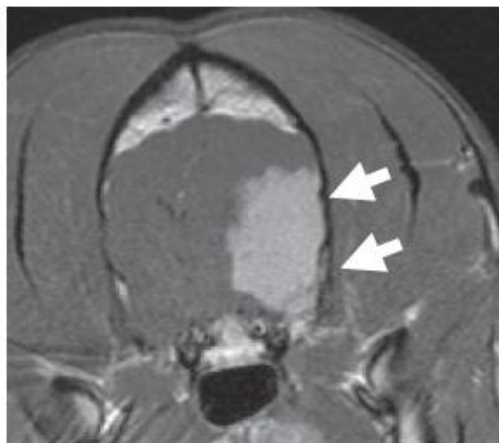
Slika 2. Algoritam za određivanje diferencijalnih dijagnoza solitarnih intrakranijalnih lezija na snimkama MR-a. Crveni oblici sadrže neoplastične diferencijalne dijagnoze, pri čemu su crnim tekstom naznačeni česti tipovi tumora, sivim rijetki tumori, a zelenim tumori koji se najčešće javljaju u mačaka. Plavi oblici prikazuju ne-neoplastične diferencijalne dijagnoze. GME = granulomatozni meningoencefalitis; MUE = meningoencefalitis nepoznate etiologije. (Preuzeto od MAY i sur., 2024.)

Solitarne ekstraaksijalne mase

Meningeomi su najčešće ekstraaksijalne lezije u pasa (Slika 3. i 4.). Meningeom se najčešće javlja u rostrotentorijalnom dijelu mozga, a često uzrokuje sekundarne promjene na mozgu, “efekt mase” te peritumoralni edem koji može biti blag, umjeren ili jak. Česte su i hernijacije mozga, a meningeomi mogu uzrokovati sekundarne promjene na lubanji. Trenutno ne postoje kvalitativni kriteriji na temelju kojih bi se mogao pouzdano odrediti stupanj meningeoma. Različiti autori navode da pouzdanost dijagnostike meningeoma putem MR-a varira od 67 do 94%, ali je pokazano da je osjetljivost znatno niža kada su bile obuhvaćene i ne-neoplastične bolesti mozga (MAY i sur., 2024.).



Slika 3. Transverzalni T1W prikaz meningeoma na MR snimci; lijevo – predkontrastna snimka, desno – postkontrastno (Preuzeto od Bagley i sur., 2010.)



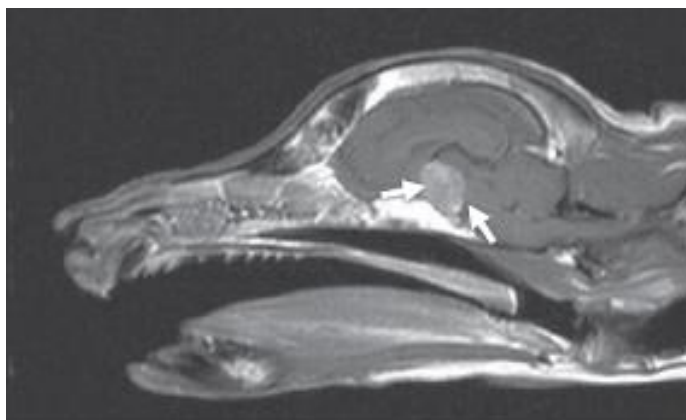
Slika 4. Transverzalni T1W postkontrastni prikaz meningeoma na MR snimci, postkontrastno (Preuzeto od Bagley i sur., 2010.)

Diferencijalno-dijagnostički treba isključiti histiocitni sarkom, limfom, solitarne metastaze mozga, karcinom zrnatih stanica, hemangioblastom i embrionalne tumore (neuroblastom) (MAY i sur., 2024.).

Histiocitni sarkomi su druge najčešće solitarne ekstraaksijalne mase, ali rjeđe mogu biti i multifokalne, difuzne ekstraaksijalne, intraaksijalne ili miješano ekstra i intraaksijalne.

Selarne i paraselarne mase

Tumori hipofize su najčešće neoplazije turskog sedla. Tumori koji ne uzrokuju povećanje žlijezde (mikroadenomi) teže se uočavaju, osobito ukoliko ne postoje znakovi endokrine bolesti. S druge strane, dijagnostika velikih tumora (makroadenoma) je uglavnom jednostavna (Slika 5.), ali za određivanje funkcionalnosti tumora, potrebno je nalaz interpretirati uz kliničke znakove i nalaze endokrinoloških testova. Adenomi su okrugli, a invazivni tipovi tumora i adenokarcinomi su veći, nepravilnih oblika i granica u usporedbi s adenomima, međutim patohistološka pretraga predstavlja neizostavni dio u donošenju definitivne dijagnoze (MAY i sur., 2024.).

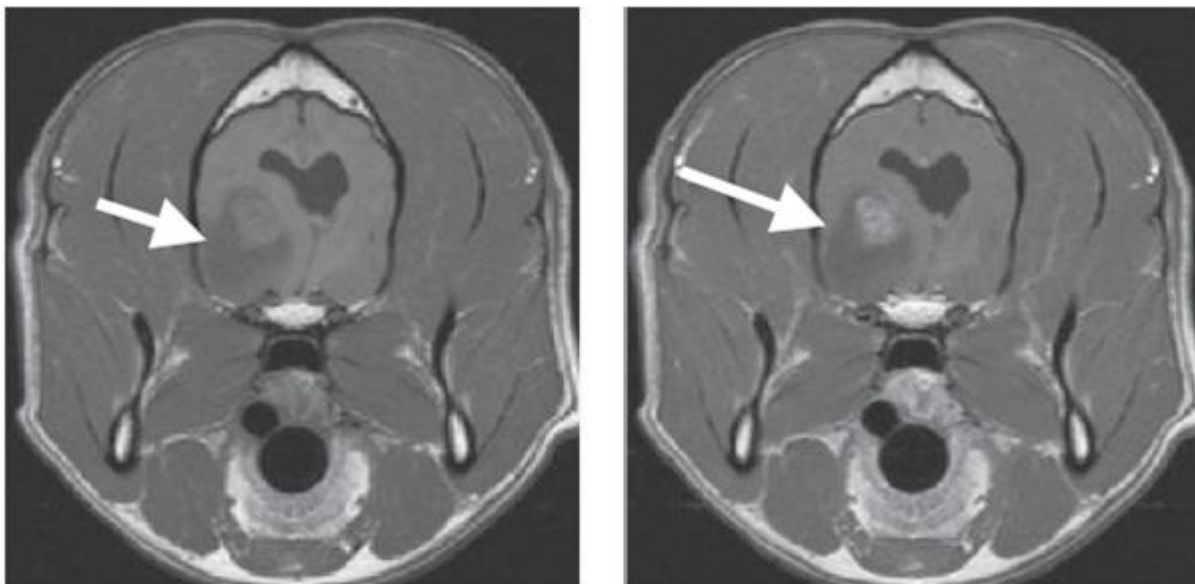


Slika 5. Sagitalni T1W postkontrastni prikaz makroadenoma hipofize na MR snimci
(Preuzeto od BAGLEY i sur., 2010.)

Iako su tumori hipofize najčešće neoplazije turskog sedla, druge diferencijalne dijagnoze za selarne i paraselarne lezije uključuju meningeome, limfome, histiocitne sarkome, tumore koroidnog plexusa, tumore korijena mozgovnih živaca, metastaze u mozgu, a rijetko i ependimome (MAY i sur., 2024.).

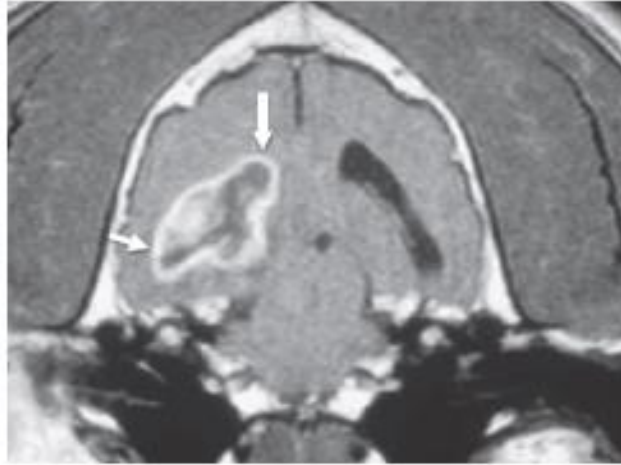
Solitarne intraaksijalne mase

Glavne diferencijalne dijagnoze za solitarne intraaksijalne mase su oligodendrogliomi i astrocitomi, a rjeđe nediferencirani gliomi, ependimomi, limfomi, histiocitni sarkomi, metastaze i embrionalni tumori (MAY i sur., 2024.). Jedna studija je pokazala da su CT i MR ekvivalentni u dijagnostici glioma, ali zbog niske do umjerene prediktabilnosti, patohistološka pretraga je potrebna za donošenje definitivne dijagnoze (STADLER i sur., 2017.). Prema jednoj novijoj studiji, kontrastni MR se pokazao kao učinkovit i neinvazivan način za predviđanje stupnja oligodendroglioma u pasa na temelju umjerenog do značajnog primanja kontrastnog medija, odnosno pojave kružnog uzorka koji je visoko indikativan za oligodendrogliom visokog stupnja, ali zaključci o stupnju se ne bi trebali donositi ukoliko tip glioma nije potvrđen (AMPHIMAQUE i sur., 2022.) (Slika 6. i 7.).



Slika 6. Transverzalni T1W prikaz glioma na MR snimci; lijevo – predkontrastna snimka, desno – postkontrastno (Preuzeto od Bagley i sur., 2010.)

Gliomi imaju različit izgled na MR-u te se određene karakteristike mogu značajno preklapati s apscesima, ishemijskim i hemoragičnim infarktima mozga, granulomima, encefalitisima, leukoencefalopatijama i meningeomom (MAY i sur., 2024.). Za razlikovanje neoplastičnih od ne-neoplastičnih intraaksijalna lezija koriste se DWI i DTI sekvence snimanja.



Slika 7. Transverzalni T1W postkontrastni prikaz glioma na MR snimci s pojavom kružnog uzorka (Preuzeto od BAGLEY i sur., 2010.)

Granulomi mogu “imitirati” gliome na snimkama MR-a, a atipičan nalaz za gliom, poput ekstrakranijalnih i intrakranijalnih osobitosti, hipointenziteta na T2W snimci bez vidljivog krvarenja, povećane vidljivost meninga ili kontralateralne lezije može povećati sumnju na granulom (DIANGELO i sur., 2019.).

Cerebrovaskularni inzulti i gliomi su česte intraaksijalne lezije u mozgu, a jedna studija pokazala je da 10-47% cerebrovaskularnih inzulta je pogrešno dijagnosticirano kao gliomi, dok je taj postotak bio značajno manji u obrnutom slučaju. Mogu se razlučiti na temelju nekoliko karakteristika: gliomi se većinom nalaze u velikom mozgu, značajno su veći, a prati ih i veći efekt mase i okolni edem, dok su cerebrovaskularni inzulti češći u malom mozgu, talamusu, *nucleus caudatus*, srednjem mozgu i moždanom deblu (CERVERA i sur., 2011.). Druga studija pokazala je da ne postoje značajne karakteristike za njihovo razlikovanje te su vaskularni inzulti na MR snimkama najsličniji neoplazijama (YOUNG i sur., 2014.). U jednoj studiji efekt mase bio je vidljiv kod glioma i kod cerebrovaskularnih inzulta, što znači da na diferencijalno-dijagnostičku listu intrakranijalnih lezija treba uvrstiti krvarenje i infarkt (CHERUBINI i sur., 2005.).

Jako primanje kontrasta češće je kod neoplazija nego kod drugih bolesti (upalnih, vaskularnih), a ekstra-aksijalne, ograničene lezije, s miješanim intenzitetom u T2-FLAIR snimci upućuju na neoplaziju. Dokazana je jaka povezanost s neoplazijama ukoliko je riječ o pojedinačnim lezijama pravilnih oblika, s vidljivim efektom mase, kontaktom s *dura mater*,

prisutnim duralnim znakom (*dural tail sign*) te lezijama koje zahvaćaju okolnu kost (CHERUBINI i sur., 2005.). S druge strane, jače izražene lezije nepravilnog oblika te multifokalna distribucija više su sugestivne za upalne bolesti (YOUNG i sur., 2014.).

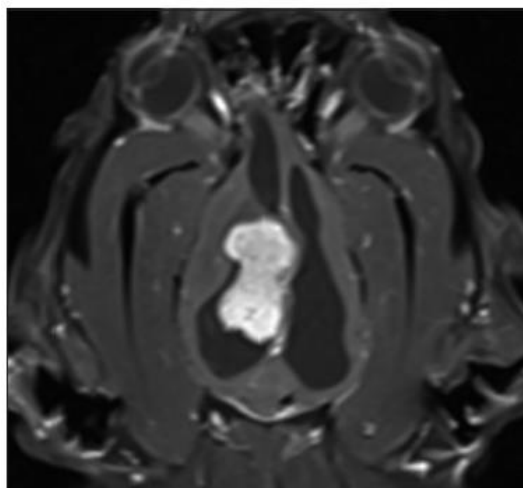
Astrocitomi nemaju konzistentne karakteristike izgleda na MR-u (FRENIER i sur., 1990.; THOMAS i sur., 1996.; KRAFT i sur., 1997.). Važno je naglasiti da normalan nalaz ne isključuje mogućnost tumora mozga, osobito u slučaju difuznih tumora poput limfoma i gliomatosi cerebri koji često daju normalan nalaz (ROSSMEISL i sur., 2024.).

Solitarne i multifokalne intraventricularne mase

Najčešći intraventricularni tumori u pasa su NKP, a mogu se nalaziti u četvrtoj, trećoj ili lateralnim moždanim klijetkama (Slika 8.). U najvećoj MR studiji NKP-a u pasa, gotovo $\frac{2}{3}$ tumora su bili karcinomi koroidnog pleksusa (stupanj III), iako su prema starijim studijama češći papilomi (MAY i sur., 2024.). NKP mogu se manifestirati kao multiple intraventricularne ili subarahnoidalne mase ukoliko su prisutne *drop* metastaze. Druge diferencijalne dijagnoze su ependimomi i limfomi.

Multifokalne intraaksijalne mase

Najčešći uzrok multifokalnih intraaksijalnih lezija su hematogene metastaze kod na primjer hemangiosarkoma, karcinoma ili melanoma. Najčešće se nalaze u telencefalonu, na granici sive i bijele tvari. Za razliku od hemangiosarkoma, kod metastatskih karcinoma nema nalaza krvarenja unutar tumora. Gliomi se mogu manifestirati kao bilateralne lezije, npr. leptirasti gliom, ili asimetrične multifokalne lezije, npr. kod *gliomatosi cerebri*, ali u potpunosti je značajno da lezija ne prima kontrast.



Slika 8. Velika intraventrikularna masa (suspektna neoplazija koroidnog pleksusa) i opstruktivni hidrocefalus na dorzalnoj T1W MR snimci sa supresijom signala masnog tkiva, postkontrastno (Preuzeto od HECHT, 2018.)

Multifokalne lezije koje zahvaćaju više anatomskih struktura u mozgu

Kod limfoma i histiocitnih sarkoma postoji najveća mogućnost od zahvaćanja više neuroanatomskih lokacija, ali je takav nalaz moguć i kod prisutnosti dva različita primarna tumora ili kod istovremene prisutnosti PTM-a i STM-a.

Diferencijalno-dijagnostički prikaz multifokalnih ili difuznih intrakranijalnih neoplazija sažeto je prikazan u Tablici 3.

Tablica 3. Diferencijalno-dijagnostički prikaz multifokalnih ili difuznih intrakranijalnih neoplazija (MAY i sur., 2024.)

Ekstraaksijalne mase, na meningama	Selarne/paraselarne mase	Intraaksijalne mase	Intraventrikularne mase	Multiple lokacije
Meningeom Limfom Histiocitni sarkom Metastaze Drugi (nepovezani) tumori	Limfom Histiocitni sarkom Meningeom Metastaze Drugi (nepovezani) tumori	Metastaze Limfom Histiocitni sarkom Gliom Drugi (nepovezani) tumori	Neoplazije koroidnog pleksusa s <i>drop</i> metastazama Gliom s <i>drop</i> metastazama Limfom Drugi (nepovezani) tumori	Limfom Histiocitni sarkom Meningeom Drugi (nepovezani) tumori

IV Analiza cerebrospinalnog likvora

Abnormalnosti CSL-a vrlo su osjetljivi pokazatelji intrakranijalnih bolesti te je CSL često abnormalan kod pasa s tumorima mozga (ROSSMEISL i sur., 2024.). Međutim, koncentracije leukocita i proteina su promjenjive i nespecifične za neoplazije. Uzorak CSL-a kod pasa s primarnim tumorima mozga ima upalni karakter, s povećanim brojem stanica i pleocitozom, zbog čega nije pogodan za razlikovanje upalnih od neoplastičnih bolesti. Kod određenog broja pasa nalaz CSL-a može biti negativan (10%) (SNYDER i sur., 2006.).

Analiza CSL-a osobito je korisna za diferencijaciju papiloma od karcinoma koroidnog pleksusa. Kod tumora koroidnog pleksusa, čest je nalaz značajno povećane koncentracije proteina (BAILEY i HIGGINS, 1986.; BAILEY i VERNAU, 1997.; SNYDER i sur., 2006.). Ukupna koncentracija proteina > 80 mg/dL veže se isključivo uz karcinome koroidnog pleksusa (ROSSMEISL i sur., 2024.). Ponekad je moguće analizom otkriti neoplastične stanice u CSL-u, što je češće slučaj kod limfoma, histiocitnih sarkoma i tumora koroidnog pleksusa, što omogućava određivanje definitivne dijagnoze.

Kliničko pogoršanje zbog uzorkovanja CSL-a je rijetko, ali zbog niske specifičnosti za dijagnostiku IKN-a i potencijalnog rizika od hernijacije mozga uslijed naglog povećanja IKT-a, preporuča se prethodno napraviti snimanja slikovne dijagnostike i procijeniti postoji li rizik od intrakranijalne hipertenzije (ROSSMEISL i PANCOTTO, 2012.). Analiza CSL-a nadopunjuje druge nalaze i može doprinijeti određivanju definitivne dijagnoze, ali na kliničaru je da procijeni potencijalnu korist u odnosu na moguće posljedice.

V Biopsija i patohistološka pretraga

Iako upotreba naprednih metoda slikovne dijagnostike ima značajnu ulogu u *ante mortem* dijagnostici intrakranijalnih tumora, još uvijek postoje ograničenja zbog čega je patohistološka pretraga jedini način za određivanje definitivne dijagnoze.

Najčešći način prikupljanja uzorka u veterinarskoj medicini je ekscizijska biopsija za vrijeme kirurškog zahvata, ali je ograničena na ekstraaksijalne, cerebelarne i površinske tumore prednjeg mozga (ROSSMEISL i sur., 2024.). Kod tumora koji su teže dostupni za kiruršku

resekciju, koristi se stereotaktična biopsija mozga, minimalno invazivna tehnika kojom se s ili bez pomoći MR-a/CT-a uzima uzorak tkiva (ROSSMEISL i sur., 2015.). Dijagnostička uspješnost SBM-a, koja se definira kao podudaranje dijagnoze dobivene analizom bioptata u odnosu na uzorke dobivene kirurškom resekcijom ili razudbom, u pasa s intrakranijalnim neoplazijama iznosi oko 95% (ROSSMEISL i sur., 2015.). U jednoj starijoj studiji SBM imala je dijagnostičku uspješnost od 91% (KOBLIK i sur., 1999.).

SBM je sigurna metoda, a ozbiljne komplikacije su zabilježene u oko 5% slučajeva (ROSSMEISL i sur., 2024.). U jednoj studiji, 8% pasa imalo je po život opasne komplikacije, jako krvarenje i napadaje, ali zbog drugih čimbenika (iznimno vaskulariziranog meningeoma i hemoragične dijateze u prvom slučaju te uznapredovale bolesti u drugom) teško je procijeniti jesu li komplikacije izravan rezultat SBM-a (KOBLIK i sur., 1999.). Kasnije studije pokazale su da je krvarenje inducirano biopsijom najčešća komplikacija povezana s morbiditetom i mortalitetom SBM-a u pasa i ljudi. Krvarenje nastupa u ranom postoperativnom razdoblju (ROSSMEISL i sur., 2015.), ali točno vrijeme koje je potrebno pratiti pacijenta nije poznato. Od drugih komplikacija, ističe se pojava napadaja i prolazno neurološko pogoršanje posljedično edemu mozga (ROSSMEISL i sur., 2015.). Druga studija pokazala je da komplikacije u vidu blagog neurološkog pogoršanja nastaju u 27% pacijenata, ali gotovo 90% prolazi u roku 7 dana. Intrakranijalno krvarenje se često ne manifestira klinički, ali razina trombocita potrebna da spriječi klinički značajno krvarenje je veća u odnosu na rizik od krvarenja kod drugih kirurških zahvata, što je moguće posljedica jake vaskularizacije zdravog mozga ili kod glioma. Psi s T2W-heterogenim tumorima i trombocitima $<185\ 000/\text{mm}^3$ imaju povećan rizik od nastanka komplikacija kod SBM-a (SHINN i sur., 2020.).

Osnovni razlog neuspjeha SBM-a u ljudi je pogrešno uzorkovanje, odnosno ne uzimanje reprezentativnog uzorka (KOBLIK i sur., 1999.). Zbog heterogenosti glioma, bioptati, osobito u slučaju u malih uzoraka, nisu uvijek pogodni za određivanje tipa glioma. Također, ne mogu se koristiti za određivanje stupnja infiltracije tumora, osobito ukoliko nije uzet uzorak normalnog tkiva. Podudarnost između SBM-a i referentnih metoda za stupnjevanje glioma je umjerena (KANI i sur., 2019.). Da bi se maksimalizirala točnost dijagnoze, potrebno je uzeti nekoliko bioptata SBM-a, ali je moguća brza i točna intraoperativna citološka dijagnostika tumora.

Imunohistokemija se koristi za klasifikaciju tumora mozga (BAGLEY i PLATT, 2014.) i određivanje stupnja, a osobito je koristi kada nadopunjuje stereotaktičnu biopsiju mozga kod slabo diferenciranih tumora (ROSSMEISL i sur., 2024.).

2.6. Liječenje i prognoza intrakranijalnih neoplazija

Brojne studije o liječenju i prognozi intrakranijalnih tumora imaju značajne nedostatke zbog uključivanja životinja bez konačne dijagnoze, različito definiranog vremena preživljavanja, nedostatka snimaka za objektivnu procjenu učinka liječenja, malog uzorka te retrospektivne metode istraživanja (ROSSMEISL i PANCOTTO, 2020.).

Osnovne metode liječenja IKN-a u pasa uključuju simptomatsko (paliјativno) ili specifično liječenje.

Simptomatska terapija

Cilj paliјativne terapije je poboljšanje kvalitete života pacijenata, ublažavanje boli i smanjenje učestalosti napadaja, smanjenjem ili modificiranjem učinaka tumora na mozak (ROSSMEISL i sur., 2024.). Antikonvulzivni lijekovi, kortikosteroidi i analgetici predstavljaju osnovu simptomatske terapije IKN-a u pasa.

Antikonvulzivni lijekovi koriste se za strukturnu epilepsiju povezanu s prisustvom tumora, a najčešća monoterapija uključuje fenobarbital, levetiracetam i zonisamid (MILLER i sur., 2019.). Idealni protokoli liječenja epilepsije nedostaju, ali je potrebno istaknuti važnost agresivne terapije za kontrolu refraktornih napadaja, osobito u pasa u kojih je ranije zabilježen epileptički status. Perzistencija napadaja čest je razlog zbog kojeg se vlasnici odlučuju na eutanaziju (ROSSMEISL i sur., 2024.). Prisutnost SE prije postavljanja dijagnoze jedan je od najznačajnijih prognostičkih čimbenika povezan sa smanjenim preživljavanjem, smanjenim razdobljem bez napadaja i općenito slabijom kontrolom napadaja. Medikamentozna terapija strukturne epilepsije je najučinkovitija ukoliko psi nisu imali SE (NORONA i VOLK, 2020.). Dulje vrijeme bez napadaja i dulje vrijeme preživljavanja postiže se kombinacijom zračenja i medikamentozne terapije u odnosu na primjenu samo medikamentozne terapije (MONFORTE i sur., 2020.).

Kortikosteroidi se koriste za smanjenje peritumoralnog vazogenog edema, a čak i ako nije vidljiv značajan edem na MR-u, mogu biti korisni zbog protuupalnih svojstava i privremenog smanjenja volumena tumora u određenim situacijama. Kortikosteroidi imaju koristan učinak i u slučaju nastanka sekundarnog opstruktivnog hidrocefalusa, iako je kirurška resekcija metoda izbora u takvim slučajevima (MILLER i sur., 2019.).

Neželjeni učinci povezani su s učincima antikonvulziva i kortikosteroida te uključuju sedaciju, poliuriju, polidipsiju i polifagiju (HU i sur., 2015.), ali rijetko su razlog za prestanak terapije (ROSSMEISL i sur., 2013.).

Analgetici se koriste za umanjivanje somatske, visceralne ili neuropatske boli povezane s intrakranijalnim tumorima koja može biti posljedica kompresije ili rastezanja moždanih struktura i upale (MILLER i sur., 2019.). Hiperestezija glave i vrata prisutna je u oko 25% pasa s intrakranijalnim tumorima (ROSSMEISL i sur., 2024.). Učinak pojedinih analgetika (amantadina, kodeina, gabapentina, tramadola) može se nadopuniti upotrebom nesteroidnih protuupalnih lijekova (ROSSMEISL i sur., 2024.), osobito inhibitora ciklooksigenaze-2 (COX-2) zbog analgetskog, antitumorskog i imunomodulatorskog djelovanja (MILLER i sur., 2019.). Pojedine studije pokazale su da pretjerana ekspresija COX-2 može potaknuti proliferaciju tumorskih stanica, angiogenezu, nastanak peritumoralnog edema, smanjenje apoptoze neoplastičnih stanica te smanjiti antitumorsku imunost (MILLER i sur., 2019.).

Trenutno nedostaje dovoljno podataka za procjenu preživljavanja simptomatski liječenih pasa, osobito prema tipovima tumora, ali analizom trenutno dostupnih podataka medijan preživljavanja iznosi oko 9 tjedana (1-13 tjedana) (MILLER i sur., 2019.). Međutim, jedna studija je pokazala da je vrijeme preživljavanja pasa s rostrantorijalnim tumorima (6 mjeseci) znatno dulje u odnosu na infrantorijalne tumore (1 mjesec) (ROSSMEISL i sur., 2013.). Palijativno liječenje tumora hipofize ima znatno dulje vrijeme preživljavanja u odnosu na druge primarne tumore mozga, a medijan iznosi oko 12 mjeseci (KENT i sur., 2007.).

Zračenje

Zračenje je jedan od glavnih načina liječenja intrakranijalnih neoplazija, a može se koristiti kao primaran način liječenja ili kao dodatna terapijska metoda. Stereotaktična radioterapija (SRT) omogućuje usmjeravanje ionizirajućeg zračenja visokih doza na stereotaktički određene anatomske strukture, a izvodi se uz pomoć CT-a ili MR-a. Prednosti SRT-a su precizno dovođenje visokih doza zračenja u manje frakcija (1-5) u usporedbi sa standardnim protokolima zračenja (16-20) te manja mogućnost toksičnih učinaka zbog djelovanja isključivo na ciljano tkivo (ROSSMEISL i PANCOTTO, 2020.). Stereotaktična radiokirurgija razlikuje se od SRT-a po tome što se visoka doza zračenja primjenjuje odjednom (ROSSMEISL i sur., 2024.).

Zračenje u kombinaciji s kirurškom metodom se pokazalo učinkovitije od primjene zračenja kao jedinog načina liječenja. Medijan vremena preživljavanja (MP) pasa s primarnim tumorima mozga nakon zračenja kao jedinog oblika terapije iznosi 7-23 mjeseci, ovisno o studiji (ROSSMEISL i sur., 2024.). Kod liječenje meningeoma isključivo zračenjem, MP iznosi 9 - 19 mjeseci, a kod glioma 9-21 mjesec. Kod pasa s tumorima hipofize, zračenje u usporedbi s palijativnom terapijom učinkovito smanjuje veličinu tumora, poboljšava neurološke znakove i produljuje vrijeme preživljavanja, iako je kirurška resekcija metoda izbora za liječenje ovih tumora. Također, zabilježena je hiperkortizolinemija do godinu dana nakon zračenja, stoga je potrebno nastaviti medikamentozno liječenje i kontrolne endokrinološke preglede. Negativni prognostički faktori povezani sa zračenjem pituitarnih masa uključuju jaku neurološku disfunkciju, prisustvo funkcionalnog tumora hipofize i veću veličina tumora (KENT i sur., 2007.).

Kod primjene zračenja postoji mogućnost razvoja odgođenih sekundarnih učinaka zračenja. S produljenim vremenom preživljavanja moguća je pojava nekroze mozga koja rezultira progresijom neuroloških znakova, ali pogoršanje kliničke slike može biti i posljedica ponovne pojave tumora, što se ne može razlučiti bez kontrolnog MR-a ili postmortalnog pregleda (AXLUND i sur., 2002.). Neželjeni učinci prisutni su u otprilike 10% slučajeva, a najčešće uključuju aspiracijsku pneumoniju, plućnu tromboemboliju i akutnu toksikozu SŽS-a, što se može prepoznati po smanjenom stupnju svijesti, oštećenju organa u blizini ciljnog

organa za zračenje s posljedičnom gluhoćom, kataraktama, keratitisom itd. (ROSSMEISL i sur., 2024.).

Kirurško liječenje

Prednosti kirurškog pristupa su što resekcija tumora omogućava brzo smanjenje ili potpuno uklanjanje tumora, smanjenje intrakranijalnog tlaka i brzog kliničkog poboljšanja, a omogućava i postavljanje definitivne dijagnoze. Osnovni nedostaci dostupnih studija o uspješnosti i preživljavanju nakon kirurškog liječenja leže u različitoj stručnosti i iskustvu kirurga, brojnosti kirurških tehnika te nemogućnosti procjene margina zbog nemogućnosti široke resekcije tumora. Osnovni način za procjenu resekcije je MR (MILLER i sur., 2019.).

Za uklanjanje infiltrativnih tumora, intraoperativnu vizualizaciju i ekstirpaciju, može se koristiti ultrasonični aspirator ili endoskopska resekcija, a MP je daleko bolji u odnosu na klasične kirurške metode (16 - 70 mj.) (ROSSMEISL i sur., 2024.). Endoskopska kirurgija još je u razvoju, kako u humanoj, tako i u veterinarskoj medicini. Jedna studija pokazala je da je preživljavanje nakon endoskopskog uklanjanja meningeoma dulje, čak i bez drugih oblika liječenja, u odnosu na vrijeme preživljavanja korištenjem zračenja ili kirurške resekcije i zračenja. To se može objasniti potpunijim uklanjanjem tumora zbog bolje vizualizacije u odnosu na klasične kirurške metode (KLOPP i RAO, 2009.).

Uspješnost kirurškog liječenja meningeoma ovisi o njegovoj lokaciji i invaziji moždanog tkiva, koja je moguća kod svih stupnjeva meningeoma, a razlikuje se među studijama. Kod standardnih kirurških tehnika, preživljavanje u prosjeku iznosi 9 mjeseci (7-14 mjeseci) (ROSSMEISL i sur., 2024.), a pomak središnje linije i kompresija ventrikula negativni su prognostički čimbenici preživljavanja (SUNOL i sur., 2017.). U jednoj studiji medijan preživljavanja nakon kirurške resekcije bio je znatno dulji za meningeome u odnosu na gliome (14 mj. prema 2 mj.).

Intraaksijalne i intraventricularne IKN zbog svoje lokacije, lokalne invazivnosti i slabo odvojenih granica u odnosu na normalno tkivo mozga, izazovne su za kirurško liječenje (MILLER i sur., 2019.), a korištenje isključivo kirurških metoda kod npr. glioma, HS-a i NKP-a povezano je s lošim prognozama (ROSSMEISL i sur., 2024.). Gliomima je, za razliku od meningeoma, teže pristupiti jer se nalaze dublje u tkivu, a također nemaju jasnu liniju disekcije.

Općenito, prisutnost metastaza negativno utječe na preživljavanje (SNYDER i sur., 2006.). Medijan preživljavanja za gliome veći je u pasa liječenih specifičnim metodama (84 dana) u odnosu na palijativno liječenje (26 dana). Slabo definirane ili nepravilne granice tumora, T2 heterogenost i *drop* metastaze na nalazu MR-a predstavljaju negativni prognostički faktor (JOSE-LOPEZ i sur., 2021.).

Kirurško liječenje osobito je važno kod brojnih sekundarnih tumora. Transsfenoidalna hipofizektomija kod hiperadrenokortizma ovisnog o hipofizi omogućava brzu i dugotrajnu endokrinu i kliničku remisiju (ROSSMEISL i sur., 2024.). Međutim, ova tehnika trenutno je dostupna u vrlo ograničenom broju liječničkih centara.

Iako je pitanje optimalnog protokola liječenja IKN-a u pasa kontroverzno, prema brojnim studijama preporučuje se multimodalni pristup. U pasa s meningeomima, korištenje zračenja kao dodatne terapije uz kiruršku resekciju može značajno produžiti vrijeme preživljavanja, 16-30 mjeseci (ROSSMEISL i sur., 2024.). Za usporedbu, MP nakon kirurške resekcije tumora u jednoj studiji iznosio je 7 mjeseci, dok je za pse koji su nakon kirurške resekcije podvrgnuti zračenjem bio dvostruko dulji (AXLUND i sur., 2002.).

Preživljavanje pasa neposredno nakon intrakranijalnih operacija je odlično. U otprilike polovice pasa u jednoj studiji razvile su se komplikacije i pogoršanje neurološkog stanja, ali su uspješno liječene. Komplikacije koje nisu bile neurološke prirode razvile su se u 20% pacijenata, od čega je najčešća aspiracijska pneumonija (FORWARD i sur., 2018.). Najčešći uzroci morbiditeta i mortaliteta u ranom postoperativnom razdoblju su aspiracijska pneumonija, intrakranijalno krvarenje ili infarkti, pnemocephalus, refraktorni napadaji, poremećaji elektrolita i osmotske ravnoteže i disfunkcija termoregulacije (MILLER i sur., 2019.).

Kemoterapija

Nalazi istraživanja, procjene uspješnosti i učestalosti nuspojava kod kemoterapijskog liječenja su vrlo kontradiktorni (ROSSMEISL i sur., 2024.). Najčešće korišteni kemoterapeutici su lomustin, karmustin temozolamid i antimetabolit hidroksiurea te svi prolaze krvno-moždanu barijeru. Toksični učinci lomustina, karmustina i temozolamida u većini slučajeva nisu životno ugrožavajući da bi zahtijevali prestanak terapije. In vitro studijama

pokazana je osjetljivost tumora prema kemoterapeuticima, ali i mehanizmi rezistencije. Kod glioma u pasa utvrđeni su mehanizmi kemorezistencije, što je slučaj i u ljudi, zbog čega se preporučuje multimodalni pristup terapiji tumora (MILLER i sur., 2019.).

3. MATERIJALI I METODE

Provedeno je retrospektivno istraživanje pretragom arhivskih podataka Klinike za unutarnje bolesti u razdoblju od 1. siječnja 2019. do 1. siječnja 2024. godine iz programa „Vef protokol“ Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, koji su za svakog pojedinačnog pacijenta uključivali sve arhivirane podatke o kliničkoj obradi i propisanoj terapiji.

Uključni kriteriji bili su nalaz CT-a ili MR-a sa suspektnom intrakranijalnom neoplazijom te potpisani pristanak vlasnika pasa („Pristanak na liječenje i dijagnostičku obradu“) za korištenje podataka u istraživačke svrhe.

Analiza sakupljenih kliničkih podataka uključivala je:

- nacional pasa, primarno pasminu, spol i dob
- razlog zaprimanja pacijenta na Kliniku za unutarnje bolesti
- dob kod pojave kliničkih znakova koji upućuju na bolest središnjeg živčanog sustava, poput napadaja, promjene stupnja svijesti, sljepoće, anizokorije, znakova vestibularnog sindroma, kruženja, bolnosti u vratu, polidipsije i poliurije; ili izostanak istih
- trajanje i progresiju kliničkih znakova; trajanje kliničkih znakova je definirano kao razdoblje od pojave kliničkih znakova do uginuća/eutanazije
- nalaze neuroloških pregleda i drugih provedenih dijagnostičkih postupaka
- metodu, trajanje i ishod liječenja.

Snimanja kompjuterizirane tomografije provedena su na Zavodu za rendgenologiju, ultrazvučnu dijagnostiku i fizikalnu terapiju Veterinarskog fakultetu Sveučilišta u Zagrebu na uređaju SIEMENS Healthineers SOMATOM go. Now (Siemens AG, Njemačka). Pojedina snimanja CT-a napravljena su u drugim referentnim klinikama te protokoli snimanja nisu poznati. Snimanja magnetske rezonance provedena su u referentnoj klinici na uređaju General Electric Signa Explorer 1.5 T (GE HealthCare, SAD).

Protokol snimanja CT-a odgovara standardnom protokolu za snimanje mozga, a koristili su se presjeci debljine 3-5 mm i interval sekvencijalnih presjeka 3-5 mm za predkontrastno i postkontrastno snimanje u ventralnom položaju, odnosno presjeci debljine 1-2 mm i interval sekvencijalnih presjeka 1-2 mm u dorzalnom položaju (dorzalna ravnina, postkontrastno), (HECHT, 2011.). Protokol snimanja MR-a mozga uključivao je stavke navedene u Tablici 4.

Tablica 4 Protokol snimanja MR-a mozga

1	Sagitalni, dorzalni i transverzalni T2W
2	Transverzalni T1W
3	Transverzalni GRE
4	Transverzalni DWI s pojavnim koeficijentom (ADC)
5	Transverzalni T1W postkontrastno (T0)
6	Transverzalni T2 FLAIR postkontrastno
7	Transverzalni T1W postkontrastno (T10, 10 minuta nakon T0)
8	Transverzalni T1W, supresija signala masnog tkiva postkontrastno

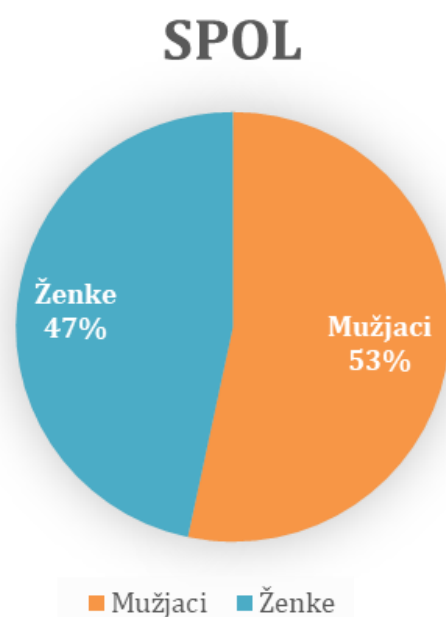
Sve snimke CT-a i MR-a interpretirane su od strane specijalista veterinarske slikovne dijagnostike, a suspektna dijagnoza intrakranijalne neoplazije određena je prema najizglednijoj diferencijalnoj dijagnozi na nalazu MR-a/CT-a.

Psi su prema tjelesnoj masi klasificirani u dvije skupine, psi velikih pasmina (>15 kg) i psi malih pasmina (< 15 kg). Neoplazije su podijeljene na primarne i sekundarne.

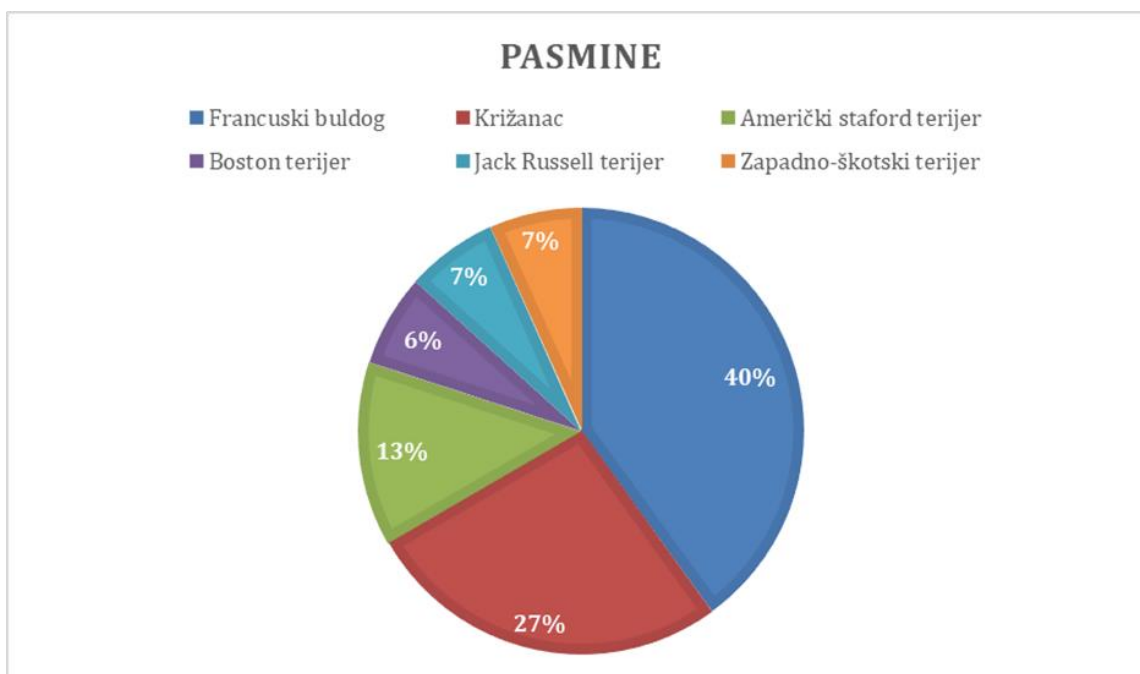
4. REZULTATI

Pregledom arhivskih podataka „Vef protokola“ Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u razdoblju od 1. siječnja 2019. do 1. siječnja 2024. godine., ustanovljeno je 15 pasa koji su ispunili osnovne uključne kriterije.

Od ukupno 15 pasa, bilo je 8 mužjaka i 7 ženki (Slika 9.). Jedanaest pasa svrstano je u skupinu malih (< 15 kg), a četiri psa u skupinu velikih pasmina pasa (> 15 kg). Najučestalija pasmina bila je francuski buldog, (6/15). Ostale pasmine prema učestalosti (od najveće prema najmanjoj) bile su: križanac (4/15), američki staford terijer (2/15), boston terijer (1/15), Jack Russell terijer (1/15) i zapadno-škotski terijer (1/15) (Slika 10.).



Slika 9. Prikaz udjela mužjaka i ženki u istraživanom uzorku



Slika 10. Prikaz udjela pasmina pasa u istraživanom uzorku

Svim pacijentima su pri prvom pregledu uzeti anamnestički podaci, a najčešći razlog dolaska na pregled (9/15) bili su napadaji. Napadaji su se prvi put javili u obliku epileptičkog statusa kod 1 psa, a kod 1 psa su se kasnije razvili u SE. Ostali razlozi dolaska na pregled bili su: oslabljeni vid/sljepoća, atrofija mišića, epistaksa, nestabilnost u hodu, letargija, PUPD, pojava vidljive otekline u području glave. Medijan dobi pri pojavi kliničkih znakova iznosio je 8 godina (raspon 2-16 godina), neovisno o tome jesu li klinički znakovi u trenutku zaprimanja upućivali na intrakranijalni proces. Kod 13/15 pasa napravljene su hematološka i biokemijska pretraga krvi, a u 5/13 pasa ustanovljen je porast koncentracije C-reaktivnog proteina. Za 14/15 pasa bili su dostupni nalazi općeg kliničkog pregleda, a za 13/15 pasa nalazi neurološkog pregleda.

Kod više od polovice pasa za koje su bili dostupni nalazi neurološkog pregleda (8/13), prvim neurološkim pregledom nisu ustanovljene jasne abnormalnosti koje bi upućivale na intrakranijalni proces, ali je od toga kod polovice pasa (4/8) postojala povijest fokalnih ili generaliziranih napadaja. Ostali najčešći klinički znakovi bili su: propioceptivni deficiti (8/13), gubitak vida (4/13), deficiti kranijalnih živaca (4/13), promjene stupnja svijesti (3/13), strabizam (2/13), smanjen opseg pokreta glavom, ali bez znakova boli (2/13), hiperestezijska vrata (1/13), kruženje (1/13), anizokorija (1/13), pritiskanje glavom (1/13) (Tablica 5.).

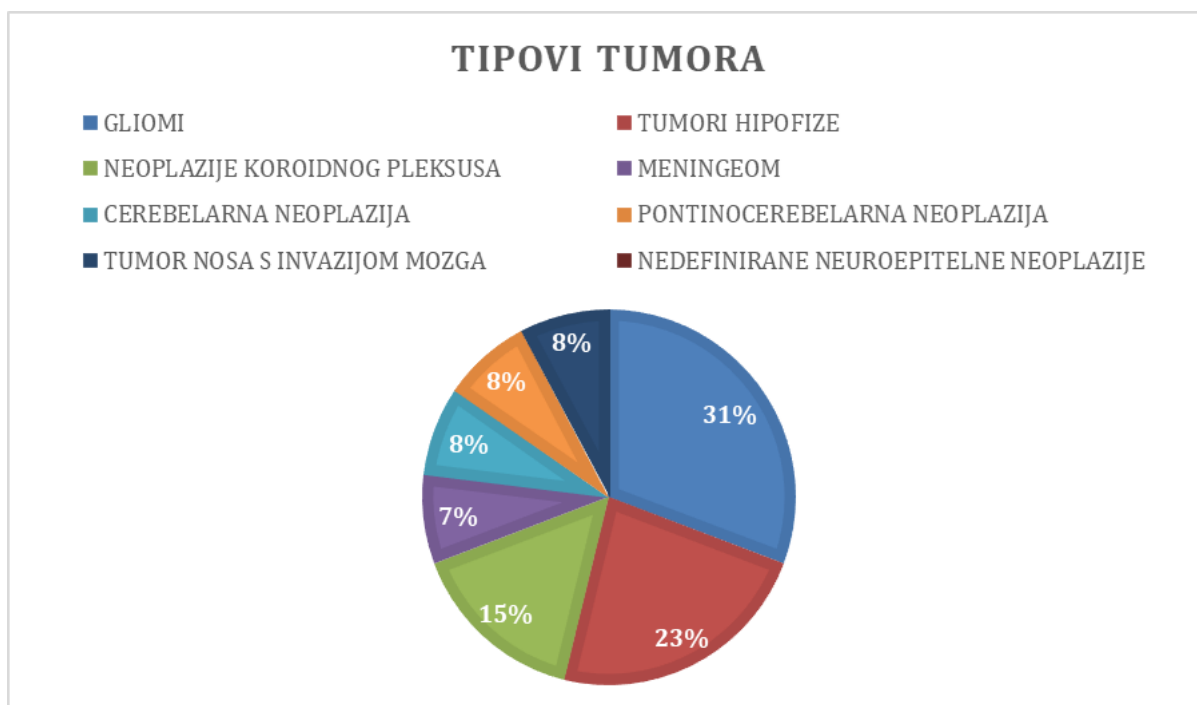
Medijan vremena od nastanka kliničkih znakova do donošenja dijagnoze nije bilo moguće odrediti zbog nedostatka točnih podataka o početku bolesti kod velikog broja pacijenata.

Tablica 5. Prikaz najčešćih kliničkih znakova kod pojedinih tipova tumora

TIP TUMORA	N *	Napadaji	Proprioceptivni deficit	Promjena stupnja svijesti	Sljepoća	Strabizam	Deficiti kranijalnih živaca	Ograničen opseg pokreta glave
Neuroepitelna neoplazija	8	8	6	2	3	1	2	1
Tumor hipofize	3	1	1	1	1	0	1	1
Meningeom	1	0	0	0	0	0	0	0
Cerebelarni tumor	1	0	0	0	0	1	0	0
Pontinocerebelarni tumor	1	0	1	0	0	0	1	0
Tumor nosa s invazijom mozga	1	0	0	0	0	0	0	0

* Broj pasa

Suspektna dijagnoza intrakranijalne neoplazije određena je prema najizglednijoj diferencijalnoj dijagnozi na nalazu MR-a/CT-a. Kod 4/15 pasa napravljen je CT, a kod preostalih 11/15 MR. Primarni tumori ustanovljeni su u 11/15, a sekundarni u 4/15 pasa. Primarni tumori bili su neuroepitelna neoplazija (8/15), meningeom (1/15), cerebelarna neoplazija (1/15), pontinocerebelarna neoplazija (1/15) (Slika 11.). Kod pasa sa suspektnim neuroepitelnim neoplazijama, 4/8 ih je bilo nalazom okarakterizirano kao gliomi, a 2/8 kao neoplazije koroidnog pleksusa. Kod dva psa, neuroepitelne neoplazije nisu bile dalje definirane, ali obje su bile intraaksijalne. Sekundarne neoplazije uključivale su neoplazije hipofize (3/15) te tumor nosa sa sekundarnom invazijom mozga (1/15). Kod jednog psa, nalaz meningioma na CT-u je predstavljao slučajan nalaz.



Slika 11. Prikaz pojedinih tipova tumora na temelju nalaza CT-a/MR-a

Od 11 pasa kod kojih su utvrđeni suspekti primarni tumori, 9 pasa pripada skupini manjih pasmina, a 2 psa skupini velikih pasmina. Najveći broj pasa s primarnim tumorima mozga činili su psi brahicefaličnih pasmina (7/11). Od 4 psa kod kojih su utvrđeni suspekti sekundarni tumori, 2 psa je svrstano u skupinu malih pasmina, a 2 u skupinu velikih pasmina.

Od ukupno 8 pasa sa suspektnim neuroepitelnim neoplazijama, 6 pasa pripadalo je skupini brahicefaličnih pasmina. Svi psi sa suspektnim gliomima (4/4) bili su brahicefalične pasmine; 3/4 francuski buldozi, a 1/4 boston terijer. Jedan pas sa suspektnim meningeomom bio je križanac (<15 kg).

Cerebelarna neoplazija utvrđena je u američkog staford terijera, a pontinocerebelarna u francuskog buldoga. Dvije trećine pasa sa suspektnim tumorima hipofize bili su križanci (1/3 <15 kg i 1/3 >15kg), a 1/3 američki staford terijer. Dva psa kod kojih je utvrđena suspektna neoplazija koroidnog pleksusa bili su pasmine zapadno-škotski terijer i križanac (> 15 kg). Kod Jack Russell terijera, utvrđen je nazalni tumor s infiltracijom mozga.

Osnovne metode slikovne dijagnostike, RTG i UZV, napravljene su kod 10/15 pasa, a značajnije abnormalnosti u vidu suspektnih tumora nepovezanih s intrakranijalnim tumorom

utvrđene su u 2/10 pasa. U jednog psa utvrđen je suspektan tumor testisa, a na snimkama CT-a naknadno je utvrđen i suspektan tumor u području baze srca. Kod drugog psa RTG je pokazao suspektan tumor slezene i nadbubrežne žlijezde, međutim daljnjom dijagnostikom vjerojatnost neoplazije bila je manja.

Analiza CSL-a napravljena je kod 2/15 pasa i u oba slučaja utvrđena je povećana staničnost, a kod jednog psa i povećana koncentracija proteina.

Za 11/15 pasa bili su dostupni podaci o propisanoj terapiji: najveći broj pasa liječen je palijativno (9/11), jedan pas je upućen na zračenje u referentnu kliniku, a liječenje kod jednog psa uključivalo je kombinaciju simptomatske terapije i kirurškog uklanjanja intrakranijalnog tumora. Palijativna/simptomatska terapija sastojala se od primjene kortikosteroida i/ili antiepileptičkih lijekova. Najčešće korišteni kortikosteroidni lijekovi bili su deksametazon, prednizon, prednizolon i metilprednizolon, a od antiepileptičkih lijekova fenobarbital, levetiracetam, kalijev bromid ili njihova kombinacija. Kod psa čije je liječenje uključivalo kombinaciju simptomatske terapije i kirurškog liječenja, kirurško uklanjanje nije bilo potpuno zbog infiltracije tumora u okolno tkivo.

Ishod bolesti poznat je za 9/15 pasa. Kod svih pasa (9/9) klinički znakovi su bili progresivni. Kod jednog psa kod kojeg je provedeno kontrolno MR snimanje 5 mj. nakon prvotnog, utvrđena je progresija bolesti i pogoršanje lezije. Kod najvećeg broja pasa ishod bolesti bila je eutanazija (6/9), 1 pas je uginuo (1/9), a dio pasa (2/9) u trenutku završetka istraživanja i dalje prima terapiju.

Za pse za koje je bio poznat ishod bolesti, izračunato je vrijeme preživljavanja:

- jedan pas je uginuo, a vrijeme preživljavanja (vrijeme od donošenja suspektne dijagnoze putem MR-a/CT-a do uginuća) iznosilo je 156 dana;
- šest pasa je eutanazirano, a medijan vremena preživljavanja (vrijeme od donošenja suspektne dijagnoze putem MR-a/CT-a do eutanazije) iznosio je 16,5 dana (1-156 dana);
- dva psa su u vrijeme završetka istraživanja i dalje primala simptomatsku terapiju, a medijan vremena preživljavanja (vrijeme od donošenja suspektne dijagnoze putem MR-a/CT-a do posljednjeg zabilježenog nalaza) iznosio je 175 d (38-312 dana).

Razlog eutanazije kod svih eutanaziranih pasa bilo je progresivno pogoršanje stanja, a 3/6 vlasnika pasa navodi perzistenciju ili povećanje učestalosti i/ili intenziteta napadaja kao razlog eutanazije.

5. RASPRAVA

Istraživanjem je obuhvaćeno 15 pasa koji su ispunili uključne kriterije postojanja suspektne intrakranijalne neoplazije na nalazu CT-a/MR-a i potpisanog pristanka vlasnika pasa („Pristanak na liječenje i dijagnostičku obradu“) za korištenje podataka u istraživačke svrhe.

Najveći broj pasa kod svih IKN pripada skupini brahicefaličnih pasmina (7/15). Najučestalija pasmina bila je francuski buldog (6/15), a slijede ih križanci (4/15) i američki staford terijeri (2/15), dok su tri preostala psa pripadala pasmini Jack Russell terijer, boston terijer te zapadno-škotski terijer. Najveći broj pasa s primarnim intrakranijalnim tumorima činili su psi brahicefaličnih pasmina (7/11). Kod suspektnih neuroepitelnih neoplazija, 6/8 pasa pripadalo je toj pasminskoj skupini (6/8) te svi psi sa suspektnim gliomima (4/4). Povećana prevalencija brahicefaličnih pasmina, osobito u slučaju primarnih IKN odgovara već ranije provedenim studijama koje su utvrdile da je u ovih skupina pasa utvrđena predispozicija za nastanak PTM-a (SNYDER i sur., 2006.; SONG i sur., 2013.).

Medijan dobi kod pojave kliničkih znakova iznosio je 8 godina (2-16 godina), što odgovara ranijim istraživanjima kojima je utvrđena pojava kliničkih znakova najčešće u pasa srednje ili starije dobi (SNYDER i sur., 2006., ROSSMEISL i PANCOTTO, 2020.). Najčešći, a često i prvi klinički znak bili su napadaji (9/15), a o tome govore i druge studije (SCHWARTZ i sur., 2011.). Najčešće abnormalnosti utvrđene neurološkim pregledom bile su proprioceptivni deficiti, gubitak vida, promjene stupnja svijesti, strabizam i ograničena mehanička manipulacija glavom. O navedenim abnormalnostima neurološkog pregleda govore i drugi autori (SNYDER i sur., 2006., JOSE-LOPEZ i sur., 2021.). Zanimljivo je da su proprioceptivni deficiti utvrđeni u 8/13 pasa, od čega je 6 pasa imalo nalaz suspektne neuroepitelne neoplazije, a kod 3/6 pasa s neuroepitelnim neoplazijama, lezija je bila karakterizirana kao gliom. To se može usporediti s podacima iz novije studije koja je utvrdila da su deficiti proprioceptije drugi najčešći klinički znak kod glioma (JOSE-LOPEZ i sur., 2021.). Kod više od polovice pasa za koje su bili dostupni nalazi neurološkog pregleda (8/13), prvim neurološkim pregledom nisu ustanovljene jasne abnormalnosti, iako su imali napadaje, a to se može objasniti lokalizacijom intrakranijalnog tumora u određenim regijama u mozgu (BAGLEY i sur., 1999.; SCHWARTZ i sur., 2011.; MILLER i sur., 2019.). Kod jednog psa meningeom je predstavljao slučajan nalaz, što se može objasniti pretežito benignim karakterom i sporim rastom ovih tumora (SNYDER i

sur., 2006., BAGLEY i PLATT, 2014.). Međutim, kod svih pasa klinička slika bila je progresivna što odgovara općim karakteristikama neoplazija.

Analiza CSL-a u dva psa nije dala specifičan nalaz, što se podudara s ranije poznatim podacima da se na temelju nalaza analize CSL-a ne mogu razlučiti neoplastične od upalnih bolesti (SNYDER i sur., 2006.).

Abnormalnosti RTG/UZV pretrage, osobito u smislu suspektih tumora nepovezanih s intrakranijalnim tumorima, utvrđene su u 2 psa (2/10), a kod jednog psa propušten je nalaz tumora baze srca koji je kasnije bio vidljiv na nalazu CT-a. Osnovne metode slikovne dijagnostike mogu biti korisne za dijagnostiku ili isključivanje drugih komorbiditeta koji mogu utjecati na liječenje, osobito zbog starije dobi pasa s intrakranijalnim neoplazijama.

Najčešći način liječenja intrakranijalnih neoplazija bilo je palijativno/simptomatski, a uključivalo je primjenu kortikosteroida i antiepileptičkih lijekova. Medijan vremena od donošenja dijagnoze do eutanazije, neovisno o načinu liječenja iznosio je 16,5 dana (1-156 dana). Međutim, zbog malog uzorka, činjenice da su neki psi prvotno liječeni na drugim mjestima, kao i odluke vlasnika za snimanjem MR-a/CT-a nekoliko tjedana ili mjeseci od prve pojave kliničkih znakova, za određivanje vremena preživljavanja potrebna su nova istraživanja. Razlog eutanazije kod svih pasa (6/6) bilo je progresivno pogoršanje stanja, a polovica vlasnika (3/6 vlasnika pasa) navodi perzistenciju ili povećanje učestalosti i/ili intenziteta napadaja kao razlog eutanazije, a isto je navedeno i u drugoj literaturi (ROSSMEISL i sur., 2024.). Epileptički status bio je prisutan kod dva psa, a kod jednog psa se ujedno i prva pojava napadaja manifestirala u obliku SE. Prisutnost SE prije postavljanja dijagnoze navodi se kao jedan od najznačajniji prognostičkih čimbenika povezan sa smanjenim preživljavanjem, smanjenim razdobljem bez napadaja i općenito slabijom kontrolom napadaja (NORONA i VOLK, 2020.).

Postoji nekoliko nedostataka ovog istraživanja. Zbog retrospektivne prirode istraživanja, malog uzorka, nedostatka definitivne dijagnoze u svih pasa koji su uključeni u istraživanje, velikog postotka eutanazija i nedostatka podataka o dugoročnom preživljavanju, nije moguće objektivno donijeti zaključke o intrakranijalnim neoplazijama pasa u Hrvatskoj. Također, iako je posljednjih godina primjećen veći interes vlasnika, provedba naprednih metoda slikovne dijagnostike još uvijek nije široko dostupna. Za razliku od humane medicine,

gdje se ove metode koriste svakodnevno, u veterinarskoj medicini još nisu dio rutinske pretrage neuroloških pacijenata, stoga dobiveni podaci ne odražavaju stvarnu prevalenciju intrakranijalnih neoplazija u populaciji pasa u Hrvatskoj. Značajni nedostatak ovog, ali i brojnih drugih istraživanja intrakranijalnih tumora, je nepostojanje nalaza patohistološke pretrage, a prema tome nemogućnost stupnjevanja tumora i određivanje definitivne dijagnoze. S obzirom na razlike između različitih tipova tumora, postojanje podataka o definitivnoj dijagnozi omogućuje objektivnu procjenu učinka pojedinih vrsta terapije i vremena preživljavanja. Međutim, s obzirom na to da do sada nije postojala studija koje je istražila dostupne podatke o populaciji pasa s intrakranijalnim tumorima u Hrvatskoj, ovaj rad može služiti kao poticaj za nova, osobito prospektivna, istraživanja.

6. ZAKLJUČCI

1. Najveći broj pasa (7/15) sa suspektnim intrakranijalnim neoplazijama prema nalazu CT/MR-a pripada skupini brahicefaličnih pasmina.
2. U istraživanoj skupini utvrđeno je više suspektnih primarnih (11/15) u odnosu na sekundarne (4/15) intrakranijalne neoplazije.
3. Devet od ukupno jedanaest pasa sa suspektnim primarnim tumorima mozga bili su psi manjih pasmina (<15 kg).
4. Najviše pasa (8/15) imalo je nalaz suspektne neuroepitelne neoplazije.
5. Svi psi sa suspektnim gliomom (4/4) pripadali su skupini brahicefaličnih pasmina.
6. Najčešći klinički znak IKN bili su napadaji (9/15).
7. Medijan dobi kod pojave kliničkih znakova iznosio je 8 godina (2-16 godina).
8. Kod svih je pasa čije stanje je praćeno, tijek bolesti je bio progresivan, a kod najvećeg broja pasa (6/9) ishod bolesti bila je eutanazija.

7. LITERATURA

ADAMO, P. F., C. CANTILE, H. STEINBERG (2003): Evaluation of Progesterone and Estrogen Receptor Expression in 15 Meningiomas of Dogs and Cats. *Am. J. Vet. Res.* 64: 1310–1318.

AMPHIMAQUE, B., A. DURAND, A. OEVERMANN, B. VIDONDO, D. SCHWEIZER (2022): Grading of Oligodendroglioma in Dogs Based on Magnetic Resonance Imaging. *J. Vet. Intern. Med.* 36: 2104–2112.

AXLUND, T. W., M. L. MCGLASSON, A. N. SMITH (2002): Surgery Alone or in Combination with Radiation Therapy for Treatment of Intracranial Meningiomas in Dogs: 31 Cases (1989–2002). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 221: 1597–1600.

BAGLEY, R. S., P. R. GAVIN, M. P. MOORE, G. M. SILVER, M. L. HARRINGTON, R. L. CONNORS (1999): Clinical Signs Associated with Brain Tumors in Dogs: 97 Cases (1992–1997). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 215:818–819.

BAGLEY, R. S., P. R. GAVIN, S. P. HOLMES (2009): Diagnosis of Intracranial Disease. U: Practical small animal MRI. (Gavin, P. R., R. S. Bagley, Ur.), Wiley-Blackwell, SAD, str. 73-83.

BAGLEY, R. S., S. PLATT (2014): Coma, stupor and mentation change. U: BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology, 4. izd. (PLATT, S. R., N. J. OLBY, Ur.), BSAVA, UK, str. 151-158.

BAILEY, C. S., R. J. HIGGINS (1986): Characteristics of Cisternal Cerebrospinal Fluid Associated with Primary Brain Tumors in the Dog: A Retrospective Study. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 188:414–417.

BAILEY, C. S., W. VERNAU (1997): Cerebrospinal Fluid. U: Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 5. izd. (Kaneko, J. J., J. W. Harvey, M. L. Bruss, Ur.), Academic Press, SAD, str. 785–826.

BERTOY, E. H., E. C. FELDMAN, R. W. NELSON, A. B. DUBLIN, M. H. REID, M. S. FELDMAN (1996): One-Year Follow-Up Evaluation of Magnetic Resonance Imaging of

the Brain in Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 208:1268–1273.

BRANT-ZAWADZKI, M., J. P. BADAMI, C. M. MILLS, D. NORMAN, T. H. NEWTON (1984): Primary Intracranial Tumor Imaging; A Comparison of Magnetic Resonance Imaging and CT. *Radiology* 150:435–440.

CERVERA, V., W. MAI, C.H. VITE, V. JOHNSON, B. DAYRELL-HART, G.S. SEILER (2011): Comparative Magnetic Resonance Imaging Findings Between Gliomas and Presumed Cerebrovascular Accidents in Dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 52:33–40.

CHERUBINI, G. B., P. MANTIS, T.A. MARTINEZ, C.R. LAMB, R. CAPPELLO (2005): Utility of Magnetic Resonance Imaging for Distinguishing Neoplastic from Non-Neoplastic Brain Lesions in Dogs and Cats. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 46:384–387.

CHOUGULE, M. (2020): Intra-Axial/Extra-Axial Brain Tumors. U: *Neuropathology of Brain Tumors with Radiologic Correlates.* (Chougule, M., Ur.), Springer Nature, Singapur, str. 357-359.

DEWEY, C. W. (2016): Encephalopathies: Disorders of the brain. U: *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*, 3. izd. (Dewey, C. V., R. C. da Costa, Ur.), Wiley-Blackwell, SAD, str. 183-195.

DIANGELO, L., A. COHEN-GADOL, H. G. HENG, M. A. MILLER, D. W. HAGUE, J. H. ROSSMEISL, R. T. BENTLEY (2019): Glioma Mimics: Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Granulomas in Dogs. *Front. Ve.t Sci.* 6:286.

FORWARD, A. K., H. A. VOLK, S. DE DECKER (2018): Postoperative Survival and Early Complications After Intracranial Surgery in Dogs. *Vet. Surg.* 47:549–554.

FOSTER, E. S., J. M. CARILLO, A. K. PATNAIK (1988): Clinical Signs of Tumors Affecting the Rostral Cerebrum in 43 Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2:71–74.

FRENIER, S. L., S. L. KRAFT, M. P. MOORE, P. R. GAVIN (1990): Canine Intracranial Astrocytomas and Multiple Comparison with the Human Counterpart. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 12:1422–1432.

GAVIN, P. R., J. R. FIKE, P. J. HOOPES (1995): Central Nervous System Tumors. *Semin. Vet. Med. Surg. Small Anim.* 10:180–189.

GIANNASI, S., Y. KANI, F. C. HSU, J. H. ROSSMEISL (2020): Comparison of Direct Measurement of Intracranial Pressures and Presumptive Clinical and Magnetic Resonance Imaging Indicators of Intracranial Hypertension in Dogs with Brain Tumors. *J. Vet. Intern. Med.* 34:1514–1523.

HECHT, S. (2011): *Brain U: Veterinary Computed Tomography.* (Schwarz, T., J. Saunders, Ur.), Wiley-Blackwell, SAD, str. 186.

HECHT, S. (2018): *Brain Neoplasia. U: Diagnostic MRI in Dogs and Cats.* (Mai, W., Ur.), CRC Press, USA, str. 212-235.

HEIDNER, G. L., J. N. KORNEGAY, R. L. PAGE, R. K. DODGE, D. E. THRALL (1991): Analysis of Survival in a Retrospective Study of 86 Dogs with Brain Tumors. *J. Vet. Intern. Med.* 5:219–226.

HU, H., A. BARKER, T. HARCOURT-BROWN, N. JEFFERY (2015): Systematic Review of Brain Tumor Treatment in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 29:1456–1463.

JOSÉ-LÓPEZ, R., R. GUTIERREZ-QUINTANA, C. DE LA FUENTE, E. G. MANZANILLA, A. SUÑOL, D. PI CASTRO, S. AÑOR, D. SÁNCHEZ-MASIAN, F. FERNÁNDEZ-FLORES, E. RICCI, K. MARIONI-HENRY, J. MASCORT, L. A. MATIASEK, K. MATIASEK, P. M. BRENNAN, M. PUMAROLA (2021): Clinical Features, Diagnosis, and Survival Analysis of Dogs with Glioma. *J. Vet. Intern. Med.* 35:1902–1917.

KANI, Y., T. E. CECERE, K. LAHMERS, T. LEROITH, K.L. ZIMMERMAN, S. ISOM, F. C. HSU, W. DEBINSKI, J. L. ROBERTSON, J. H. ROSSMEISL (2019): Diagnostic Accuracy of Stereotactic Brain Biopsy for Intracranial Neoplasia in Dogs: Comparison of Biopsy, Surgical Resection, and Necropsy Specimens. *J. Vet. Intern. Med.* 33:1384–1391.

KENT, M. S., D. BOMMARITO, E. FELDMAN, A. P. THEON (2007): Survival, Neurologic Response, and Prognostic Factors in Dogs with Pituitary Masses Treated with Radiation Therapy and Untreated Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 21:1027–1033.

KLOPP, L. S., S. RAO (2009): Endoscopic-Assisted Intracranial Tumor Removal in Dogs and Cats: Long-Term Outcome of 39 Cases. *J. Vet. Intern. Med.* 23:108–115.

KOBLIK, P. D., R. A. LECOUTEUR, R. J. HIGGINS, A. W. BOLLEN, K. M. VERNAU, G. D. KORTZ, J. E. ILKIW (1999): CT-Guided Brain Biopsy Using a Modified Pelorus Mark III Stereotactic System: Experience with 50 Dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 40:434–440.

KOCH, M. W., M. D. SÁNCHEZ, S. LONG (2011): Multifocal Oligodendroglioma in Three Dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 47(5):e77-85.

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. O'SULLIVAN, 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.* 77:1039–1054.

KRAFT, S. L., P. R. GAVIN, C. DEHAAN, M. MOORE, L. R. WENDLING, C. W. LEATHERS (1997): Retrospective Review of 50 Canine Intracranial Tumors Evaluated by Magnetic Resonance Imaging. *J. Vet. Intern. Med.* 11:218–225.

KUBE, S.A., D.S. BRUYETTE, S.M. HANSON (2003): Astrocytomas in Young Dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 39:288–293.

LECOUTEUR, R. A. (1990): Brain Tumors of Dogs and Cats. *Vet. Med. Rep.* 2:332–342.

LOUIS, D. N., A. PERRY, P. WESSELING, D. J. BRAT, I. A. CREE, D. FIGARELLA-BRANGER, C. HAWKINS, H. K. NG, S. M. PFISTER, G. REIFENBERGER, R. SOFFIETTI, A. VON DEIMLING, D. W. ELLISON (2021): The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Neuro. Oncol.* 23:1231–1251.

MAY, J. L., J. GARCIA-MORA, M. EDWARDS, J. H. ROSSMEISL (2024): An Illustrated Scoping Review of the Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Canine and Feline Brain Tumors. *Animals (Basel).* 14:1044.

- MCDONNELL, J. J., K. KALBKO, J. H. KEATING, A. F. SATO, D. FAISLER (2007): Multiple Meningiomas in Three Dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 43:201–208.
- MENCHETTI, M., L. DE RISIO, G. GALLI, G. BRUTO CHERUBINI, D. CORLAZZOLI, M. BARONI, G. GANDINI (2019): Neurological Abnormalities in 97 Dogs with Detectable Pituitary Masses. *Vet. Q.* 39:57–64.
- MILLER, A. D., C. R. MILLER, J. H. ROSSMEISL (2019): Canine Primary Intracranial Cancer: A Clinicopathologic and Comparative Review of Glioma, Meningioma, and Choroid Plexus Tumors. *Front. Oncol.* 9:1151.
- MONFORTE MONTEIRO, S. R., J. H. ROSSMEISL, J. RUSSELL, M.A. HOLMES, A. WESSMANN, J. MORRIS, J. M. DOBSON, A. E. VANHAESEBROUCK (2020): Effect of Radiotherapy on Freedom from Seizures in Dogs with Brain Tumors. *J. Vet. Intern. Med.* 34:821–827.
- NORONA, F. E., H. A. VOLK (2020): Investigating the Efficacy of Medical Management for Canine Structural Epilepsy. *Vet. Rec.* 187.
- RÓDENAS, S., M. PUMAROLA, L. GAITERO, A. ZAMORA, S. AÑOR (2011): Magnetic Resonance Imaging Findings in 40 Dogs with Histologically Confirmed Intracranial Tumours. *Vet. J.* 187:85–91.
- ROSSMEISL, J. H. (2024): Neoplastic Brain Diseases. U: *Ettinger's Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 9. izd. (S. J. Ettinger, E. C. Feldman, E. Cote, Ur.), Elsevier, St. Louis, str. 5562-5593.
- ROSSMEISL, J. H. JR., A. R. TUCKER, D. T. PANCOTTO, R. C. BURBIDGE (2016): Canine Butterfly Glioblastomas: A Neuroradiological Review. *Front. Vet. Sci.* 3:40.
- ROSSMEISL, J. H. JR., J. C. JONES, K. L. ZIMMERMAN, J. L. ROBERTSON (2013): Survival Time Following Hospital Discharge in Dogs with Palliatively Treated Primary Brain Tumors. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 242:193–198.
- ROSSMEISL, J. H., R. T. ANDRIANI, T. E. CECERE, K. LAHMERS, T. LEROITH, K. L. ZIMMERMAN, D. GIBO, W. DEBINSKI (2015): Frame-Based Stereotactic Biopsy of Canine Brain Masses: Technique and Clinical Results in 26 Cases. *Front. Vet. Sci.* 2:20.

ROSSMEISL, J. H., T. E. PANCOTTO (2020): Tumors of the Nervous System U: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 6. izd. (D. Vail, D. Thamm, J. Liptack, Ur.) Elsevier, St. Louis., str. 657-670.

ROSSMEISL, J., T. PANCOTTO (2012): Intracranial neoplasia and secondary pathological effects. U: Small Animal Neurological Emergencies. (Platt, S.R., L.S. Garosi, Ur.), Manson Publishing, UK, str. 461-478.

SANDERS, K., S. GALAC, B. P. MEIJ (2021): Pituitary Tumour Types in Dogs and Cats. Vet. J. 270: 105623.

SCHWARTZ, M., C. R. LAMB, D. C. BRODBELT, H. A. VOLK (2011): Canine Intracranial Neoplasia: Clinical Risk Factors for Development of Epileptic Seizures. J. Small. Anim. Pract. 52:632–637.

SHINN, R. L., Y. KANI, F. C. HSU, J. H. ROSSMEISL (2020): Risk Factors for Adverse Events Occurring After Recovery from Stereotactic Brain Biopsy in Dogs with Primary Intracranial Neoplasia. J. Vet. Intern. Med. 34:2021–2028.

SNYDER, J. M., F. S. SHOFER, T. J. VAN WINKLE, C. MASSICOTTE (2006): Canine Intracranial Primary Neoplasia: 173 Cases (1986-2003). J. Vet. Intern. Med. 20:669–675.

SNYDER, J. M., L. LIPITZ, K. A. SKORUPSKI, F. S. SHOFER, T. J. VAN WINKLE (2008): Secondary Intracranial Neoplasia in the Dog: 177 Cases (1986-2003). J. Vet. Intern. Med. 22:172–177.

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.

STADLER, K. L., J. D. RUTH, T. E. PANCOTTO, S. R. WERRE, J. H. ROSSMEISL (2017): Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Are Equivalent in Mensuration and Similarly Inaccurate in Grade and Type Predictability of Canine Intracranial Gliomas. Front. Vet. Sci. 4:157.

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.

SUÑOL, A., J. MASCORT, C. FONT, A. R. BASTANTE, M. PUMAROLA, A. L. FELIUPASCUAL (2017): Long-Term Follow-Up of Surgical Resection Alone for Primary Intracranial Rostrotentorial Tumors in Dogs: 29 Cases (2002-2013). *Open Vet. J.* 7:375–383.

THOMAS, W. B., S. J. WHEELER, R. KRAMER, J. N. KORNEGAY (1996): Magnetic Resonance Imaging Features of Primary Brain Tumors in Dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 37:20–27.

TONG, N. M., A. L. ZWINGENBERGER, W. H. BLAIR, S. L. TAYLOR, R. X. CHEN, B. K. STURGES (2015): Effect of Screening Abdominal Ultrasound Examination on the Decision to Pursue Advanced Diagnostic Tests and Treatment in Dogs with Neurologic Disease. *J. Vet. Intern. Med.* 29:893–899.

TOYODA, I., W. VERNAU, B. K. STURGES, K. M. VERNAU, J. ROSSMEISL, K. ZIMMERMAN, C. M. CROWE, K. WOOLARD, M. GIUFFRIDA, R. J. HIGGINS, P. J. DICKINSON (2020): Clinicopathological Characteristics of Histiocytic Sarcoma Affecting the Central Nervous System in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 34:828–837.

WALMSLEY, G. L., M. E. HERRTAGE, R. DENNIS, S. R. PLATT, N. D. JEFFERY (2006): The Relationship Between Clinical Signs and Brain Herniation Associated with Rostrotentorial Mass Lesions in the Dog. *Vet. J.* 172:258–264.

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.

YOUNG, B. D., G. T. FOSGATE, S. P. HOLMES, C. A. WOLFF, A. V. CHEN-ALLEN, M. KENT, S. R. PLATT, M. Y. SAVAGE, S. J. SCHATZBERG, J. M. LEVINE (2014): Evaluation of Standard Magnetic Resonance Characteristics Used to Differentiate Neoplastic, Inflammatory, and Vascular Brain Lesions in Dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 55: 399–406.

8. SAŽETAK

Intrakranijalni tumori pasa

Anamarija Nevistić

Intrakranijalne neoplazije su čest uzrok neuroloških znakova u pasa, a najviše slučajeva opisano je u pasa starijih od 5 godina. Prevalencija iznosi oko 3-4,5%, s otprilike podjednakom pojavnošću primarnih i sekundarnih neoplazija.

Meningeomi su najčešći primarni tumori mozga u pasa, a uz gliome i neoplazije koroidnog pleksusa čine 90% svih primarnih tumora mozga. Najčešće obolijevaju velike pasmine pasa, a utvrđena je predispozicija za nastanak pojedinih tumora kod brahicefaličnih i dolihocefaličnih pasmina. Najčešći sekundarni tumori mozga su hemangiosarkomi, tumori hipofize, limfomi i metastaski karcinomi.

Pojava progresivnih neuroloških znakova u pasa srednje i starije dobi indikativna je za postojanje intrakranijalne neoplazije. Osnova *ante mortem* dijagnostike je MR/CT, ali zbog sličnosti s ne-neoplastičnim lezijama, patohistološka pretraga je jedini način postavljanja definitivne dijagnoze. Liječenje može biti palijativno, specifično ili njihova kombinacija.

Pregledom arhivskih podataka „Vef protokola“ Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, tijekom petogodišnjeg razdoblja utvrđeno je 15 pasa koji su zadovoljili ključne kriterije postojanja suspektnog intrakranijalnog tumora na nalazu CT-a/MR-a i potpisanog pristanka vlasnika pasa za korištenje podataka.

Od ukupno 15 intrakranijalnih tumora, 11 je bilo primarnih i 4 sekundarna. Najčešći primarni tumori pripadali su skupini neuroepitelnih neoplazija (8/15), dok su tumori hipofize bili najčešći sekundarni tumori (3/15). Općenito, 11/15 pasa pripadali su skupini manjih pasmina pasa (<15 kg), a najzastupljenije su bile brahicefalične pasmine (7/15).

Medijan dobi kod pojave kliničkih znakova iznosio je 8 godina (2-16 godina), a najčešći klinički znak bili su napadaji. Najveći broj pasa liječen je palijativno. Klinička slika je kod svih pasa bila progresivna, a najčešći ishod bolesti bila je eutanazija (6/9).

S obzirom na mali uzorak, nedostatak definitivne dijagnoze kod svih pasa uključenih u istraživanje i retrospektivne prirode istraživanja, potrebno je provesti daljnja prospektivna

istraživanja u svrhu dobivanja objektivnih zaključaka o pojavnosti intrakranijalnih neoplazija u pasa u Hrvatskoj.

Ključne riječi: pas, gliom, meningeom, intrakranijalno, tumor

9. SUMMARY

Canine intracranial tumours

Anamarija Nevistić

Intracranial neoplasia is a common cause of neurological symptoms in dogs, with most cases described in dogs older than 5 years. The prevalence is approximately 3-4.5%, with almost equal occurrence of primary and secondary neoplasia.

Meningiomas are the most common primary brain tumours in dogs, and along with gliomas and choroid plexus tumours account for 90% of all primary brain tumours. Large-breed dogs are most often affected, and breed predisposition has been established in brachycephalic and dolichocephalic breeds for certain tumour types. The most common secondary brain tumours are hemangiosarcoma, pituitary tumours, lymphoma and metastatic carcinoma.

Progressive neurological signs in middle-aged and older age are indicative of intracranial neoplasia. The basis of antemortem diagnosis is MRI/CT, but due to the similarities with non-neoplastic lesions, the pathohistological examination is the only way to establish a definitive diagnosis. Treatment can be symptomatic, specific, or a combination thereof.

After reviewing the „Vef protocol“ database of the Faculty of Veterinary Medicine of the University of Zagreb, 15 dogs were identified over a five-year period that met the inclusion criteria of the presence of a suspected intracranial tumour on CT/MRI findings, along with the owner's signed consent for the use of data.

Out of 15 intracranial tumours, 11 were primary and 4 were secondary. The most common primary tumours were neuroepithelial neoplasia (8/15), while pituitary tumours were the most common secondary tumours (3/15). In general, 11/15 dogs were small-breed dogs (<15 kg), and brachycephalic breeds were overrepresented (7/15).

The median age at the onset of clinical signs was 8 years (2-16 years), and the most common clinical sign was seizures. The largest number of dogs were treated palliatively. The clinical signs in all dogs were progressive, and the most common outcome of the disease was euthanasia (6/9).

Due to the small sample, the lack of a definitive diagnosis in all dogs included in the study and the retrospective nature, it is necessary to conduct further prospective studies to obtain objective conclusions about the incidence of intracranial neoplasia in dogs in Croatia.

Key words: dog, glioma, meningioma, intracranial, tumour

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu gdje nakon završene osnovne i srednje škole, 2017. godine upisujem Veterinarski fakultet u Zagrebu. Tijekom studiranja bila sam demonstrator na Zavodu za anatomiju, fiziologiju i embriologiju, Zavodu za fiziologiju i radiobiologiju te Klinici za unutarnje bolesti. Tijekom tri godine bila sam volonter Klinike za unutarnje bolesti, Tima za konje te Oporavilišta za divlje životinje - WildrescueVEF. Dodatno kliničko iskustvo stekla sam boravkom na klinikama u inozemstvu u okviru studentskih razmjena i stručnih praksi.

Bila sam članica Udruge studenata veterinarske medicine gdje sam obnašala dužnost tajnice udruge i Međunarodne udruge studenata veterine (IVSA). Debatnom klubu Veterina pridružujem se na drugoj godini studija, a kasnije preuzimam ulogu predsjednice kluba. U okviru svog djelovanja pokrećem *Coffee Club* rasprave na fakultetu, a kasnije s nekoliko kolega *The Welfare Education Project*, koji je 2023. godine nagrađen posebnim dekanovim priznanjem. Posljednju godinu studija pokrenula sam projekt *Hitna i intenzivna veterinarska medicina*.

Dobitnica sam STEM stipendija, stipendija za izvrsnost i Genera d.d. godišnje nagrade za akademska postignuća.