

# Pierwotne nowotwory wewnątrzczaszkowe u psów.

## Część II. Leczenie

Adriana Kaczmarska<sup>1</sup>, Jacek Sobczyński<sup>2</sup>, Norbert Czubaj<sup>1,3</sup>, Dominika Łukasz<sup>4</sup>

z Przychodni Weterynaryjnej „Animal Center” w Warszawie<sup>1</sup>, Kliniki Weterynaryjnej Bemowo – Paweł Kowalczyk w Warszawie<sup>2</sup> oraz Katedry Nauk Morfologicznych<sup>3</sup> i Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej<sup>4</sup> Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Leczenie nowotworów mózgu obejmuje postępowanie operacyjne, radioterapię oraz chemioterapię. Najczęściej jest to terapia łączona, która zazwyczaj przynosi największe efekty. W wielu przypadkach można jedynie stosować leczenie paliatywne, mające na celu poprawę komfortu życia pacjenta przez złagodzenie objawów choroby oraz wywołanie nią bólu.

### Leczenie operacyjne

Leczenie operacyjne guzów mózgu ma na celu usunięcie lub zmniejszenie rozmiarów guza oraz pobranie materiału do badania histopatologicznego. Badanie histopatologiczne umożliwia postawienie dokładnego rozpoznania. Dostęp chirurgiczny jest ściśle związany z lokalizacją neuroanatomiczną zmiany, określoną na podstawie badania obrazowego mózgu przy zastosowaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Łatwiejszy dostęp operacyjny uzyskuje się w przypadku guzów zlokalizowanych pozaosiowo i przednio od namiotu mózdzku. Guzy osiowe oraz usytuowane za namiotem mózdzku są znacznie trudniejsze do usunięcia. Wyjątek od tej reguły stanowią powierzchownie położone guzy mózdzku (1). W niektórych ośrodkach do zabiegu używa się specjalnego endoskopu. Użycie endoskopu tuż po usunięciu zmiany pozwala na uwidocznienie pozostałej tkanki nowotworowej i jej kompletne wycięcie. Wykorzystanie takiej techniki jest bezpieczne i przyczynia się do wydłużenia czasu przeżycia pacjentów po operacji (2). Najczęściej obserwowanymi komplikacjami po kraniektomii lub kraniotomii są: obrzęk mózgu, wzrost ciśnienia śródczaszkowego, krwawienie, pogorszenie stanu neurologicznego, przepuklina mózgu, drgawki lub zakażenia. W późniejszym czasie zwykle dochodzi do nawrotu choroby (3). W tabeli 1 zebrano czynniki, jakie należy wziąć pod uwagę przed podjęciem leczenia operacyjnego (4).

### Radioterapia

Radioterapia jest leczeniem z wyboru pierwotnych nowotworów mózgu. Najczęściej

stosowana w postaci terapii łączonej, po chirurgicznym usunięciu guza lub razem z leczeniem objawowym. W porównaniu z innymi metodami leczenia, stosowanymi samodzielnie, radioterapia daje najlepszą szansę na opanowanie choroby oraz najdłuższy czas przeżycia u leczonych pacjentów (5, 6, 7, 8, 9). W onkologii weterynaryjnej stosuje się głównie radioterapię, gdzie promieniowanie jonizujące jest generowane poza ciałem pacjenta (radioterapia ortowoltowa, radioterapia kobaltowa), najczęściej przy użyciu przyśpieszaczy liniowych (radioterapia megawoltowa). W niektórych ośrodkach stosuje się również brachyterapię (źródło promieniowania umieszczane jest w guzie nowotworowym lub jego bezpośrednim sąsiedztwie) oraz radiochirurgię stereotaktyczną (stereotactic radiosurgery – SRS, np. GammaKnife, CyberKnife) i radioterapię stereotaktyczną frakcjonowaną (stereotactic radiotherapy). Stereotaktyczna radiochirurgia polega na bardzo precyzyjnym podaniu wysokiej dawki promieniowania w jednej frakcji, która jest kierowana bezpośrednio do guza i oszczędza okoliczne tkanki, redukując tym samym występowanie powikłań. W badaniu, w którym 51 psów z guzami mózgu zostało poddanych radiochirurgii stereotaktycznej czas przeżycia w porównaniu z konwencjonalną radioterapią był podobny. Główną zatem zaletą tej metody leczenia jest znacznie mniejsza liczba ciężkich działań ubocznych oraz poddanie psa tylko jednemu znieczuleniu, w przeciwieństwie do konwencjonalnej radioterapii, w której każdy zabieg napromieniowania wiąże się z koniecznością sedacji pacjenta

### Primary intracranial tumors in dogs. Part II. Therapy

Kaczmarska A.<sup>1</sup>, Sobczyński J.<sup>2</sup>, Czubaj N.<sup>3,1</sup>, Łukasz D.<sup>4</sup>, Animal Center – Small Animal Veterinary Clinic in Warsaw<sup>1</sup>, Veterinary Clinic Bemowo – Paweł Kowalczyk in Warsaw<sup>2</sup>, Department of Morphological Sciences<sup>3</sup> and Department of Pathology and Veterinary Diagnostics<sup>4</sup>, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

Brain tumours treatment includes surgical treatment, radiotherapy and chemotherapy. Most often it is a combination therapy, which usually brings the best results. In many cases only palliative treatment is possible, which helps to improve patient's quality of life by symptoms alleviation and pain relief.

**Keywords:** brain, tumour, dogs, meningioma, glioma, treatment, therapy.

(10, 11, 12). W przypadku konwencjonalnej radioterapii stosowane protokoły obejmują 3–5 frakcji (frakcje po 4.0–4.5 Gy) podawanych raz w tygodniu (4, 8) lub 12 do 16 frakcji podawanych przez 5 kolejnych dni tygodnia, do momentu uzyskania dawki całkowitej 48 Gy (6, 13, 14).

Powikłania po radioterapii dzieli się na wczesne i późne. W przypadku tkanki mózgowej wczesne skutki uboczne pojawiają się w okresie od 2 tygodni do 3 miesięcy od rozpoczęcia zabiegów napromieniowania i są wynikiem przejściowej demielinizacji tkanki nerwowej. Zwierzęta mogą wykazywać objawy neurologiczne występujące na początku choroby i być otepiałe. Objawy te są najczęściej przejściowe i ustępują po podaniu kortykosteroidów. Ostre reakcje dotyczące okolicznych zdrowych tkanek są zazwyczaj dobrze tolerowane. Zalicza się do nich całkowitą utratę włosów, zapalenie ucha, jeśli napromieniowanie dotyczyło również oczu to zapalenie spojówek, rogówek oraz owrzodzenia rogówek. Objawy te mijają po około 3–5 tygodniach od zakończenia radioterapii. Późne powikłania pojawiają się po 6 miesiącach lub nawet kilku latach od leczenia; są to reakcje nieodwracalne. Najcięższym późnym

Tabela 1. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę przed podjęciem decyzji o operacji pacjenta (4)

Lokalizacja zmiany
Rozmiar i rozległość zmiany
Obecność ważnych dla funkcji życiowych struktur w sąsiedztwie zmiany
Podejrzewany rodzaj zmiany (różnicowanie nowotworu z zapaleniem)
Cel postępowania chirurgicznego (biopsja czy usunięcie zmiany)
Potencjalne komplikacje (obrzęk mózgu, przepuklina mózgu)
Dostępne narzędzia chirurgiczne (endoskop, ssak czy ultradźwiękowy aspirator)
Podejrzewany charakter zmiany (płyn czy zmiana lita; zmiana krucha czy włóknista)

powikłaniem radioterapii jest martwica mózgu (13, 14). Do głównych czynników ograniczających stosowanie radioterapii w praktyce weterynaryjnej należą wysokie koszty leczenia, wymóg znieczulenia pacjenta do każdego zabiegu napromieniowania oraz wydłużony czas hospitalizacji w przypadku pacjentów, których leczenie ambulatoryjne jest niemożliwe (14).

### Chemioterapia

Chemioterapia w przypadku guzów mózgu ma niską skuteczność. Związane jest to głównie z obecnością bariery krew – mózg, która jest słabo przepuszczalna dla dużych, hydrofilnych cząsteczek. W przypadku niektórych nowotworów, np. glejaków, bariera ta może być częściowo uszkodzona, co umożliwia lepszą penetrację leku. W badaniach obrazowych mózgu uszkodzenie bariery krew – mózg jest widoczne jako wzmocnienie po podaniu kontrastu. Małe guzy ukryte za prawidłowo funkcjonującą barierą krew – mózg mogą być niedostępne dla chemioterapeutyków onkologicznych. Poza obecnością bariery krew – mózg istnieją również inne czynniki ograniczające penetrację leków do tkanki nowotworowej, takie jak unaczynienie guza (kapilary o nieprawidłowej budowie), jego wielkość czy towarzyszący wzrost ciśnienia śródczaszkowego. Czynniki te hamują przepływ krwi i tym samym redukują dopływ leków do zmienionej nowotworowo tkanki. Podczas terapii onkologicznej

należy zwrócić również uwagę na leczenie wspomagające z użyciem leków, takich jak deksametazon czy fenobarbital. Leki te mają wspólny metabolizm z lekami onkologicznymi przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450, co doprowadza do obniżenia stężenia leku onkologicznego we krwi. W przypadku leków przeciwdrgawkowych podczas chemioterapii zaleca się stosowanie leków nowej generacji, które nie aktywują cytochromu P450, takich jak np. lewetyracetam czy gabapentyna (15).

### Najczęściej stosowane leki onkologiczne

Karmustyna i lomustyna należą do leków alkilujących będących pochodnymi nitrozomocznika. Ze względu na swoje właściwości (niewielka masa cząsteczkowa oraz bardzo wysoka lipofilność) przenikają barierę krew – mózg i znajdują pewne zastosowanie w leczeniu nowotworów mózgu, a w szczególności glejaków (16, 17). W medycynie ludzi poza pochodnymi nitrozomocznika stosuje się również temozolomid, głównie w przypadku glejaków (15). U psów temozolomid był bezpieczny stosowany przy leczeniu nawrotowego, złośliwego chłoniaka (18).

W przypadku oponiaków badania u ludzi wykazały, że hydroksymocznik może stanowić alternatywną terapię, pozwalającą na długotrwałą stabilizację u chorych z nawracającymi oponiakami (zazwyczaj przed podjęciem radioterapii i przed reoperacjami). Lek ten jest podawany doustnie

i zazwyczaj dobrze tolerowany (19). Istnieje doniesienie o zastosowaniu hydroksymocznika w połączeniu z deksametazonem u psa z oponiakami. Poprawa kliniczna w opisywanym przypadku nastąpiła po tygodniu terapii. Objawy choroby nawróciły po około 7 miesiącach od postawienia rozpoznania (20). W przypadku leczenia chłoniaków mózgu stosuje się protokoły leczenia z arabinozydem cytozyny oraz metotreksatem (1). W tabeli 2 zebrano głównie stosowane leki onkologiczne u pacjentów z guzami mózgu (16, 21, 22, 23).

### Leczenie paliatywne

Leczenie objawowe sprowadza się do leczenia glikokortykosteroidami, mającymi za zadanie opóźnienie objawów, będących następstwem obecności guza, np. w postaci nabytego wodogłowia, obrzęku wokół guza, czy zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego. Zazwyczaj stosuje się prednizolon w dawce od 0, 5–1 mg/kg m.c. dziennie. Podczas terapii glikokortykosteroidami należy zapewnić pacjentowi również leczenie osłaniające przewód pokarmowy. Używane są inhibitory pompy protonowej (omeprazol), analogi prostaglandyn (misoprostol), blokery receptorów H2 (ranitydyna, cymetydyna, famotydyna) lub sukralfat. Pacjenci z atakami drgawek wymagają stosowania leków przeciwdrgawkowych. Najczęściej stosowane leki wraz z dawkami zostały zebrane w tabeli 3. W niektórych przypadkach

Tabela 2. Leki onkologiczne stosowane u psów przy leczeniu nowotworów mózgu (16, 21, 22, 23)

Lek	Zastosowanie	Dawkowanie	Działania niepożądane
Karmustyna	glejaki, chłoniaki	50 mg/m <sup>2</sup> , i.v., co 6 tygodni	supresja szpiku kostnego, nudności/wymioty, zwłóknienie płuc
Lomustyna	glejaki, oponiaki, chłoniaki	60–90 mg/m <sup>2</sup> , p.o., co 3 tygodnie	supresja szpiku kostnego, trombocytopenia, hepatotoksyczność, nudności/wymioty, zwłóknienie płuc
Hydroksymocznik (hydroksykarbamid)	oponiaki	30–45 mg/kg m.c., p.o., 3 x w tygodniu	supresja szpiku, nudności, wymioty, wzrost poziomu kwasu moczowego, azotu moczownika i kreatyniny w surowicy
Arabinozyd cytozyny (cytarabina)	chłoniaki	50 mg/m <sup>2</sup> , s.c., 4 × w ciągu 2 dni (dawka całkowita to 200 mg/m <sup>2</sup> ) lub 25 mg/m <sup>2</sup> , i.v., przez 8 godzin (dawka całkowita 200 mg/m <sup>2</sup> ); wymienione schematy są powtarzane co 3 tygodnie (w połączeniu z innymi lekami)	supresja szpiku kostnego, granulocytopenia, nudności/wymioty
Metotreksat	chłoniaki	2,5 mg/m <sup>2</sup> , i.v., co 48 godzin lub 0,5–0,8 mg/kg m.c., i.v., co 7–14 dni (w połączeniu z innymi lekami)	supresja szpiku kostnego, anoreksja, nudności/wymioty

Tabela 3. Leki przeciwpadaczkowe stosowane u psów z nowotworami mózgu (25)

Lek	Dawka	Zastosowanie	Działania niepożądane
Bromek potasu	20–30 mg/kg m.c., co 12 godzin	napady uogólnione	sedacja, osłabienie, polidypsja, możliwe zapalenie trzustki, możliwe zaburzenia zachowania, zmiany skórne
Fenobarbital	dawka od 2,5 mg/kg m.c., co 12 godzin	napady uogólnione	sedacja, polidypsja, polifagia, przy zbyt wysokich dawkach hepatotoksyczność, indukcja systemu P450
Gabapentyna	10–20 mg/kg m.c., co 8–12 godzin	napady uogólnione oraz napady częściowe	sedacja, ataksja
Lewetyracetam	10–20 mg/kg m.c., co 8–12 godzin	napady uogólnione oraz napady częściowe	sedacja, ataksja
Zonisamid	5–10 mg/kg m.c., co 12 godzin	napady uogólnione	sedacja, ataksja, utrata apetytu, suche zapalenie rogówek i spojówek, wymioty

należy wziąć pod uwagę zastosowanie złożonej terapii z użyciem kilku leków przeciwdrgawkowych, co pozwala na uzyskanie lepszego efektu terapeutycznego z jednoczesnym zredukowaniem działań niepożądanych (21, 24).

### Leczenie pacjentów z guzami mózgu w stanie zagrożenia życia

U pacjentów z guzami mózgu należy liczyć się z ryzykiem znacznego pogorszenia stanu ogólnego w wyniku nagłego wzrostu ciśnienia śródczaszkowego. Przyczyną wzrostu ciśnienia śródczaszkowego może być obrzęk mózgu, wodogłowie obturacyjne, zaburzenia w krążeniu mózgowym (wynik niedokrwienia, krwotoku, zatoru), przesłuszenie struktur mózgowia wskutek ucisku guza lub być wypadkową kilku wyżej wymienionych czynników. Końcowym stadium nieskompensowanego wzrostu ciśnienia śródczaszkowego jest przepuklina mózgu (włóbiecie mózgu). U psów obserwuje się włóbiecie pod sierp mózgu (*subfalcine herniation*), włóbiecie we wcięcie namiotu (*transtentorial herniation*) oraz włóbiecie w otwór wielki (*foraminal herniation*). Potwierdzenie przepukliny mózgu wymaga badania rezonansem magnetycznym lub tomografią komputerową i przesądza o niepomyślnym rokowaniu (1, 24). Leczenie tych pacjentów prowadzi się zgodnie z zasadami postępowania z pacjentami w stanach nagłego zagrożenia życia. W pierwszej kolejności należy doprowadzić do stabilizacji krążeniowo-oddechowej. Niewydolność oddechowa, prowadząca do niedotlenienia, powoduje narastanie obrzęku mózgu. W niektórych przypadkach konieczna jest intubacja pacjenta i prowadzenie sztucznej wentylacji. Podaż tlenu powinna pozwolić na utrzymanie saturacji powyżej 90% ( $SpO_2 > 90\%$ ). Kolejnym istotnym elementem leczenia jest utrzymanie ciśnienia skurczowego krwi na poziomie 90 mm Hg. Jest to minimalne ciśnienie skurczowe pozwalające na utrzymanie perfuzji mózgowej. Terapię płynami rozpoczyna się od szybkiego podania izotonicznego krystaloidu, w dawce wynoszącej  $\frac{1}{4}$  stosowanej we wstrząsie (to jest  $\frac{1}{4}$  z 90 ml/kg m.c.). W celu zwiększenia objętości wewnątrznaczyniowej płynów należy podać w ciągu około 5 minut hipertoniczny roztwór soli (7,5% NaCl w dawce 4 ml/kg m.c. lub 3% NaCl w dawce 5,3 ml/kg m.c.). Pogarszanie się stanu pacjenta często wymaga wdrożenia leczenia 20% mannitolem w dawce 0,5–2,0 g/kg m.c., w ciągu 15–20 minut. Efekt działania pojawia się w ciągu 15–30 minut po wlewie. Zgodnie z wytycznymi Brain Trauma Foundation Guidelines for the management of severe traumatic brain injury II hypotension therapy z 2007 r. nie zaleca się

stosowania furosemidu do obniżania ciśnienia śródczaszkowego razem z mannitolem, ze względu na brak dowodów potwierdzających, że wpływa on na obniżenie ciśnienia śródczaszkowego, a może pogłębiać hipowolemię. U części pacjentów pojawiają się również ataki drgawek. Leczenie rozpoczyna się od podania diazepamem w bolusie, w dawce 0,5–2 mg/kg m.c., dożylnie lub midazolamu w dawce 0,06–0,3 mg/kg m.c. Przy braku odpowiedzi na diazepam zaleca się podanie fenobarbitalu w dawce 2–4 mg/kg m.c. dożylnie, aż do uzyskania efektu. Dawka nasycająca fenobarbitalu (12–24 mg/kg m.c., dożylnie, rozdzielona na 4 do 5 podań, co 20–30 minut) może być korzystna w zapobieganiu występowaniu kolejnych drgawek. Nie należy przekraczać dawki 24 mg/kg m.c. w ciągu 24 godzin. U pacjentów, u których po dwukrotnym podaniu fenobarbitalu nadal występują drgawki, należy rozważyć podanie lewetyracetamu w dawce 20–60 mg/kg m.c., dożylnie. Przy nadal trwających atakach drgawek podaje się propofol 1–2 mg/kg m.c., dożylnie w bolusie, a następnie we wlewie kroplowym, w dawce 0,1–0,6 mg/kg/min, lub ketaminę, w dawce 5 mg/kg m.c., dożylnie, w bolusie i dalej we wlewie 5 mg/kg/godzinę, przy braku odpowiedzi zastosowanie znajduje izofluran (1–2% minimalnego stężenia pęcherzykowego). Przy podejrzeniu i/lub potwierdzeniu w badaniu obrazowym mózgu obecności guza z towarzyszącym mu obrzękiem stosuje się również deksametazon w dawce 0,25–0,5 mg/kg m.c. W szczególnych przypadkach celem ratowania życia konieczne jest przeprowadzenie zabiegu kraniektomii dekompresyjnej oraz usunięcia guza, pod warunkiem iż guz jest operacyjny. W niektórych przypadkach wodogłowie istnieje możliwość wszczęcia drenu umożliwiającego odpływ płynu mózgowo-rdzeniowego, poprawiając komfort życia pacjenta (1, 26, 27, 28). Przed wprowadzeniem tak agresywnego leczenia zawsze należy rozważyć jego zasadność.

### Nowe strategie leczenia

Wykorzystanie narzędzi biotechnologicznych oraz biologii molekularnej pozwala na znaczny rozwój metod leczenia guzów mózgu zarówno w medycynie ludzi, jak i zwierząt. Nowotwory mózgu psów mają wiele cech wspólnych z nowotworami mózgu ludzi. Zarówno w przypadku psich, jak i ludzkich gwiaździaków, skąpodrzewiaków czy oponiaków, obserwuje się zwiększoną ekspresję czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor – VEGF; 29). Podaż VEGF wspólna dla ludzi, jak i psów jest zwiększona ekspresja odwrotnej transkryptazy telomerazy (TERT) oraz receptora alfa

2 interleukiny 13 (IL13–13RA2; 30, 31). W badaniu 57 psów ze spontanicznymi glejakami mózgu oraz w podobnym badaniu u ludzi obserwowano ekspresję receptora czynnika wzrostu naskórka (epidermal growth factor receptor – EGFR), receptora alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet derived growth factor receptor alpha – PDGFR alpha) i białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu 2 (insulin-like growth factor binding protein 2 – IGFBP2), czego nie stwierdzono u zdrowych psów (32). Postępy w rozumieniu biologii molekularnej nowotworów mózgu dają możliwość stosowania terapii celowanych, tzn. leczenia ukierunkowanego molekularnie, poprzez zastosowanie leków o mechanizmie działania skierowanym na hamowanie określonego szlaku przekazywania sygnału lub procesów życiowych komórki nowotworowej (33). Nie wszystkie szlaki przemian są wspólne dla psów i dla ludzi, przykład stanowi brak zwiększonej ekspresji cyklooksygenazy – 2 (COX – 2) w przypadku glejaków i oponiaków u psów, która jest bardzo charakterystyczna w przebiegu tych nowotworów u ludzi (34, 35).

Wśród najnowszych osiągnięć biotechnologii w leczeniu guzów mózgu zastosowanie znajdują między innymi: konwekcyjnie zwiększona podaź leku (convection enhanced delivery – CED) oraz nietermiczna nieodwracalna elektroporacja (non-thermal irreversible electroporation – N-TIRE).

Konwekcyjnie zwiększona podaź leku do tkanki mózgowej stanowi obiecującą strategię leczenia, która pozwala na bezpośrednią infuzję wysoko skoncentrowanej dawki leku bezpośrednio do guza, przy minimalnej toksyczności układowej leczenia. Na Uniwersytecie w Davis zostało przeprowadzone badanie kliniczne na 9 psach z potwierdzonym za pomocą biopsji stereotaktycznej spontanicznym glejakiem mózgu. Psy te otrzymały CPT – 11 (Irinotecan), będący inhibitorem topoisomazy I. Lek ten podany za pomocą konwekcyjnie zwiększonej podaży leku (CED), poza jednym psem, był dobrze tolerowany. Po zastosowaniu leczenia u psów tych nastąpiła poprawa kliniczna oraz guz uległ zmniejszeniu w kontrolnym badaniu rezonansem magnetycznym. CED stanowi potencjalną opcję leczenia pacjentów zarówno w medycynie ludzi, jak i zwierząt z nieoperacyjnymi guzami mózgu lub u pacjentów ze wznową (36).

Nietermiczna nieodwracalna elektroporacja (N-TIRE) czyli NanoKnife, jest z powodzeniem stosowana u ludzi w leczeniu różnego rodzaju nowotworów tkanek miękkich. N-TIRE jest nową techniką ablacji tkanek, polegającą na dostarczeniu impulsów elektrycznych ponad krytyczny,

specyficzny dla danej tkanki próg pola elektrycznego. Skutkiem jest zwiększenie przepuszczalności błony komórkowej przez nanorozmiarów pory wodne w błonie cytoplazmatycznej, co prowadzi do śmierci komórki. Technika jest minimalnie inwazyjna, obejmuje umieszczenie jednomilimetrowych elektrod w tkance docelowej i przepuszczenie elektrycznych impulsów przez kilka minut. N-TIRE wpływa tylko na dwuwarstwę lipidową komórki docelowej, oszczędzając elementy macierzy zewnątrzkomórkowej, naczynia krwionośne oraz nerwy. Zastosowanie tej metody leczenia u psów z guzami mózgu okazało się bezpieczną i skuteczną metodą pozwalającą na zmniejszenie rozmiarów guza. N-TIRE stanowi alternatywę leczenia szczególnie u pacjentów z nieoperacyjnymi guzami mózgu oraz przed podjęciem radioterapii (37, 38). Ponadto połączenie nieodwracalnej elektroporacji z elektrochemioterapią zwiększa terapeutyczny efekt dwu- lub trzykrotnie w porównaniu z samą elektroporacją. Elektrochemioterapia polega zaś na użyciu słabszych impulsów elektrycznych powodujących subletalne uszkodzenie komórki, uzyskując lepsze wchłanianie leku onkologicznego (39).

### Rokowanie

Rokowanie dla pacjentów z guzami mózgu zależy od wielu czynników, takich jak rodzaj nowotworu, neuroanatomiczna lokalizacja guza, ciężkość objawów neurologicznych oraz rodzaj podjętego leczenia. W przypadku leczenia objawowego za pomocą glikokortykosteroidów oraz leków przeciwdrgawkowych średni czas przeżycia sięga od kilku dni do kilku miesięcy. W rzadkich przypadkach nowotworów przodomózgowia, przebiegających

z lekkimi objawami, czas przeżycia może wynosić nawet ponad 6 miesięcy. Najgorsze rokowanie dotyczy pacjentów z guzami mózdzku, mostu pnia mózgu oraz rdzenia przedłużonego (1, 9, 40, 41, 42).

W 2006 r. na Międzynarodowym Sympozjum Epidemiologii Weterynaryjnej i Ekonomii przedstawiono czasy przeżycia pacjentów z pierwotnymi nowotworami mózgu, od rozpoznania do śmierci, w zależności od rodzaju guza oraz podjętego schematu leczenia. Wśród psów z rozpoznaniem guzami mózgu (29 przypadków glejaków i 62 przypadki oponiaków) dłużej przeżywały zwierzęta z oponiakami niż z glejakami oraz poddane leczeniu chirurgicznemu z uzupełniającą radioterapią w stosunku do leczonych glikokortykosteroidami (41).

W przypadku oponiaków najbardziej zasadne wydaje się postępowanie chirurgiczne, prowadzące do kompletnego usunięcia guza (potwierzonego badaniem histopatologicznym) wraz z uzupełniającą radioterapią. W świetle ostatnich badań najlepsze efekty postępowania chirurgicznego daje wykorzystanie technik operacyjnych z użyciem nowoczesnych narzędzi, takich jak aspirator czy endoskop chirurgiczny (2, 43). W tabeli 4 zestawiono średnie czasy przeżycia pacjentów z oponiakami mózgu w zależności od wybranej metody leczenia.

Należy zwrócić uwagę, iż w związku ze wzrostem częstotliwości wykonywania biopsji mózgu oraz resekcji guzów u żyjących pacjentów istnieje konieczność zdefiniowania panelu biomarkerów, które mogłyby służyć jako wskaźniki rokownicze oraz pomagać w określeniu skuteczności poszczególnych strategii leczniczych. Użycie immunohistochemii przy wykrywaniu między innymi antygenu jądrowego komórek proliferujących (proliferating cell

nuclear antigen – PCNA) jako endogenego markera proliferacji komórek nowotworowych wydaje się mieć duże znaczenie w określeniu rokowania dla poszczególnych pacjentów. W badaniu, w którym 20 psów z oponiakami zostało poddanych operacji z uzupełniającą radioterapią czas wolny od progresji choroby u psów z podwyższonym poziomem ekspresji PCNA wynosił 20 miesięcy. U psów, u których nie obserwowano zwiększonej ekspresji PCNA czas ten wynosił ponad 50 miesięcy. Innym czynnikiem związanym z ograniczoną skutecznością leczenia nowotworów jest ich neowaskularyzacja. Zwiększona ekspresja czynnika wzrostu śródbłonna naczyń u psów z oponiakami również pociąga za sobą krótszy czas przeżycia. W takich przypadkach należy rozważyć zastosowanie agresywniejszych metod leczenia umożliwiających lepsze rokowanie (14, 48, 49, 50).

### Podsumowanie

Rozwój diagnostyki pociąga za sobą konieczność wprowadzenia skutecznego leczenia. W większości przypadków jesteśmy ograniczeni do stosowania jedynie leczenia objawowego. Jednak niektórzy właściciele mogą zdecydować się na podjęcie leczenia celowanego, obejmującego postępowanie chirurgiczne oraz radioterapię. Psy ze spontanicznie występującymi glejakami mózgu wykorzystywane są jako modele do leczenia glejaków ludzi, dzięki czemu w medycynie weterynaryjnej możemy cieszyć się większą dostępnością do nowoczesnych strategii leczenia, które w przyszłości mogą być szerzej dostępne w ośrodkach referencyjnych dla ludzi i psów. Odrębną gałąź badań stanowią prace nad biomarkerami nowotworowymi, których identyfikacja poza ustaleniem

**Tabela 4.** Średnie czasy przeżycia pacjentów z oponiakami w zależności od rodzaju podjętej terapii (2, 37, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48)

Autor badania	Rodzaj terapii	Liczba przypadków	Średni czas przeżycia w miesiącach
Foster (42)	kortykosteroidy	13	2,5
Platt (37)	kortykosteroidy	10	3,9
Platt (37)	radioterapia i kortykosteroidy	28	7,4
Spugnini (44)	radioterapia i kortykosteroidy	22	8,3
Kostolich i Dulish (45)	chirurgia	4	4,7
Rossmel (46)	chirurgia	6	16,5
Axlund (3)	chirurgia	16	7
Niebauer (47)	chirurgia z lub bez radioterapii lub chemioterapii	10	7
Platt (37)	chirurgia, radioterapia i kortykosteroidy	22	14,9
Axlund (3)	chirurgia i radioterapia	11	18
Theon (48)	chirurgia i radioterapia	20	30
Greco (43)	chirurgia z użyciem aspiratora chirurgicznego	17	41,8 (1254 dni)
Klopp i Rao (2)	chirurgia z użyciem endoskopu chirurgicznego; zmiany w przodomózgowiu	27	70 (2104 dni)
Klopp i Rao (2)	chirurgia z użyciem endoskopu chirurgicznego; zmiany w tyłomózgowiu	6	23,4 (702 dni)

rozpoznanie pozwoli na przedstawienie rokowania oraz ustalenie schematu dłu-goterminowego leczenia.

## Piśmiennictwo

- Rossmesl J, Pancotto T: Intracranial neoplasia and secondary pathological effects. W: Platt S.R., Garosi L.S., (eds.): *Small Animal Neurological Emergencies*. Manson Publishing, London 2012, s. 461–478.
- Klopp L.S., Rao S.: Endoscopic – assisted intracranial tumor removal in dogs and cats: long – term outcome of 39 cases. *J Vet Intern Med.* 2009, **23**, 108–115.
- Caplan E.R.: Nervous system. W: Kudning S.T., Seguin B.(eds.): *Veterinary Surgical Oncology*. Wiley – Blackwell, Ames 2012, s. 465–490.
- Sturges B.K., Dickinson P.J. Principles of neurosurgery. W: Platt S.R., Olby N.J., (eds): *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*, 4<sup>th</sup> ed., British Small Animal Veterinary Association, s.444–451.
- Bley C.R., Sumova A., Ros M., Kaser – Holtz B.; Irradiation of brain tumors in dogs with neurological disease. *J Vet Intern Med.* 2005, **19**, 849–854.
- Heidner G.L., Kornegay J.N., Page R.L., Dodge R.K., Thrall D.E. Analysis of survival in a retrospective study of 86 dogs with brain tumors. *J Vet Intern Med.* 1991, **5**, s. 219–226.
- Axlund T.D., McGlasson M.L., Smith A.N.; Surgery alone or in combination with radiation therapy for intracranial meningiomas in dogs: 31 cases (1989–2002). *J Am Vet Med Assoc.* 2002, **221**, 1597–1600.
- Brearey M.J., Jeffery N.D., Phillips S.M., Dennis R.: Hypofractionated radiation therapy of brain masses in dogs: a retrospective analysis of survival of 83 cases (1991–1996). *J Vet Intern Med.* 1999, **13**, 408–412.
- Platt S., Garosi L., Adams V.: Canine intracranial meningiomas outcome following corticosteroids, hypofractionated radiotherapy or multimodality therapy; 60 cases. *Proc 16th Euro Soc Vet Neurol Symp*, 2003.
- Packer R.A., Freeman L.J., Miller M.A., Fauber A.E., Morrison W.B.; Evaluation of minimally invasive excisional brain biopsy and intracranial brachytherapy catheter placement in dogs. *Am J Vet Res.* 2011, **72**, 109–121.
- Lester N.V., Hopkins A.L., Bova F.J., Friedman W.A., Butatti J.M., Meeks S.L., Chrisman C.L.; Radiosurgery using a stereotactic headframe system for irradiation of brain tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2001, **219**, s. 1562–1567.
- Mariani C.L., Schubert T.A., House R.A., Wong M.A., Barnes Heller H.L., Milner R.J., Lester N.V., Lurie D.M., Rajon D.A., Friedman W.A., Bova F.J.; Frameless stereotactic radiosurgery for the treatment of primary intracranial tumours in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*, article first published online 6 Sep 2013 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vco.12056/abstract>
- LaRue S., Gillette E.: Radiation therapy. W: Withrow S.J., McEwen E.G. (eds): *Small Animal Clinical Oncology*, WB Saunders, 2007, s. 193–208.
- Pruitt A., Thrall D.E.; Radiation therapy of the nervous system. W: Platt S.R., Olby N.J. (eds): *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology* 4<sup>th</sup> ed., British Small Animal Veterinary Association, 2013, s. 470–480.
- Stupp R., Cairncross J.G.: Malignant glioma: chemotherapy perspective. W: Chin L.S., Regine W.F (eds): *Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery* 1<sup>st</sup> ed. Springer Science + Business Media, New York 2008, s. 223–225.
- Lewicki J.: Karmustyna – właściwości farmakologiczne i zastosowanie w chemioterapii onkologicznej u psów. *Życie Wet.* 2007, **82**, 679–687.
- Hasegawa D., Uchida K., Kuwabara T., Mizoguchi S., Yayoshi N., Fujita M.: Long – term survival in a dog with anaplastic oligodendroglioma treated with radiation therapy and CCNU. *J Vet Med Sci.* 2012, **74**, 1517–1521.
- Dervis N.G., Domingues P.A., Sarbu L., Newman R.G., Cadile C.D., Swanson Ch.N., Kitchell B.E; Efficacy of temozolomide and decarbazine in combination with an anthracycline for rescue chemotherapy in dogs with lymphoma. *J Am Vet Med Assoc.* 2007, **231**, 563–569.
- Kim M.S., Yu D.W., Jung Y.J., Kim S.W., Chang C.H., Kim O.L.; Long – term follow – up result of hydroxyurea chemotherapy for recurrent meningiomas. *J Korean Neurosurg Soc.* 2012, **52**, 517–522.
- Tamura S., Tamura Y., Ohoka A., Hasegawa T., Uchida K.; A canine case of skull base meningioma treated with hydroxyurea. *J Vet Med Sci.* 2007, **69**, 1313–1315.
- Bagley R.S., Platt S.R.: Coma, stupor and behavioural change. W: Platt S.R., Olby N.J. (edit.): *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. 4<sup>th</sup> ed., British Small Animal Veterinary Association 2013, s. 151–158.
- Papich M.G.; Drug therapy for disease of the central nervous system; W: Platt S.R., Olby N.J. (eds): *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology* 4<sup>th</sup> ed., British Small Animal Veterinary Association, 2013 s. 452–469.
- Rodriguez C.O.; Chemotherapy. W: Henry C.J., Higginbotham M.L. (eds): *Cancer Management in Small Animal Practice*, WB Saunders 2010, s. 101–121.
- Lorenz M.D., Coates J.R., Kent M.: Stupor or coma. W: *Handbook of Veterinary Neurology*. 5<sup>th</sup> ed., Elsevier Saunders, St Louis 2011, s. 357–365.
- Podell M., Platt S.R., Olby N.J. (eds): *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology* 4<sup>th</sup> ed., British Small Animal Veterinary Association, s. 117–135.
- Ford R.B., Mazzaferro E.M., *Kirk and Bistner's Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment*. 8<sup>th</sup> ed., Elsevier Saunders, St Louis 2006, s. 185–195.
- Sande A., West Ch.: Traumatic brain injury: a review of pathophysiology and management. *J Vet Emerg Crit Care.* 2010, **20**, 177–190.
- Haley A.; Platt S.R.; Status epilepticus. W: Platt S.R., Garosi L.S. (eds): *Small Animal Neurological Emergencies*. 1<sup>st</sup> ed., Manson Publishing, London 2012, s. 417–432.
- Rossmesl J.H., Duncan R.B., Huckle W.R., Troy G.C.: Expression of vascular endothelial growth factor in tumors and plasma from dogs with primary intracranial neoplasm. *Am J Vet Res.* 2007, **68**, 1239–1245.
- Long S., Argyle D.J., Nixon C., Nicholson I., Botteron C., Olby N., Platt S., Smith K., Rutteman G.R., Grinwis G.C., Nasir L.; Telomerase reverse transcriptase (TERT) expression and proliferation in canine brain tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006, **32**, 662–673.
- Debinski W., Dickinson P., Rossmesl J.H., Robertson J., Gibo D.M.: New agents for targeting of IL – 13RA2 expressed in primary human and canine brain tumors. *PLoS One.* 2013, **8**. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3797726/>.
- Higgins R.J., Dickinson P.J., LeCouteur R.A., Bollen A.W., Wnag H., Wang H., Coreley L.J., Moore L.M., Zang W., Fuller G.N.: Spontaneous canine gliomas: overexpression of EGFR, PDGFR alpha and IGFBP2 demonstrated by tissue microarray immunophenotyping. *J Neurooncology* 2010, **98**, 49–55.
- Phużński A.: Słownik terminów onkologicznych. *Gastroenterologia Kliniczna* 2010, **2**, 117–120.
- Rossmesl J.H.Jr., Robertson J.L., Zimmerman K.L., Higgins M.A., Geiger D.A.: Cyclooxygenase – 2 (COX – 2) expression in canine intracranial meningiomas. *Vet Comp Oncol.* 2009, **7**, 173–180.
- Jankovsky J.M., Newkirk K.M., Ilha M.R., Newman S.J.; COX – 2 and c – kit expression in canine gliomas. *Vet Comp Oncol.* 2013, **11**, 63–69.
- Dickinson P.J., LeCouter R.A., Higgins R.J., Bringas J.R., Larson R.F., Yamashita Y., Krauze M.T., Forsayeth J., Noble C.O., Drummond D.C., Kirpotin D.B., Park J.W., Berger M.S., Bankiewicz K.S.: Canine spontaneous glioma: a translational model system for convection – enhanced delivery. *Neuro-Oncology.* 2010, **12**, 928–940.
- Garcia P.A., Pancotto T., Rossmesl J.H. Jr., Henaio – Guerrero N., Gustafson N.R., Daniel G.B., Robertson J.L., Ellis T.L., Davalos R.V.: Non – thermal irreversible electroporation (N – TIRE) and adjuvant fractionated radiotherapeutic multimodal therapy for intracranial malignant glioma in a canine patient. *Technol Cancer Res Treat.* 2011, **10**, 73–83.
- Ellis T.L., Garcia P.A., Rossmesl J.H.Jr., Henaio-Guerrero N., Robertson J., Davalos R.V.; Nonthermal irreversible electroporation for intracranial surgical applications. Laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2011, **114**, 681–688.
- Neal R.E. 2<sup>nd</sup>, Rossmesl J.H.Jr., D'Alfonso V., Robertson J.L., Garcia P.A., Elankumaran S., Davalos R.V.: In vitro and numerical support for combinatorial irreversible electroporation and electrochemotherapy glioma treatment. Article first published online 29 Oct 2013 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24165928>.
- Rossmesl J.H. Jr., Jones J.C., Zimmerman K.L., Robertson J.L.; Survival time following hospital discharge with pallatively treated primary brain tumors. *J Am Vet Med Assoc.* 2013, **242**, 193–198.
- Adams V., Platt S., Garosi L., Abramson C.: Survival of dogs with brain tumours treated with corticosteroids, radiotherapy or surgery and radiotherapy. *Proceedings of the 11th International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics*, 2006 Available at [www.sciquest.org.nz](http://www.sciquest.org.nz)
- Foster E., Carrillo J., Patnaik A.: Clinical signs of tumors affecting the rostral cerebrum in 43 dogs. *J Vet Intern Med.* 1988, **2**, 71–74.
- Greco J.J., Aiken S.A., Berg J.M., Monette S., Bergman P.J.: Evaluation of intracranial meningioma resection with a surgical aspirator in dogs: 17 cases (1996–2004). *J Am Vet Med Assoc.* 2006, **229**, 394–400.
- Spugnini E.P., Thrall D.E., Price G.S., Sharp N.J., Muna-na K., Page R.L.: Primary irradiation of canine intracranial masses. *Vet Radiol Ultrasound.* 2000, **41**, 377–380.
- Kostolich M., Dulisch M.: A surgical approach to the canine olfactory bulb for meningioma removal. *Vet Surg* 1987, **16**, 273–277.
- Rossmesl Jr J: Craniectomy for the treatment of canine meningiomas. *Proc 13th ACVS Vet Symp.* 2003, 457–460.
- Niebauer G., Dayrell-Hart B., Speciale J: Evaluation of craniotomy in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1991, **198**, 89–95.
- Theon A., LeCouteur RA, Carr E.: Influence of tumor cell proliferation and sex hormone receptors on effectiveness of radiation therapy for dogs with incompletely resected meningiomas. *J Am Vet Med Assoc.* 2000, **216**, 701–707..
- Johnson G.C., Coates J.R., Winniger F.: Diagnostic immunohistochemistry of canine and feline intracranial tumors in the age of brain biopsies. *Vet Pathol.* 2014, **51**, 146–160.
- Platt S.R., Scase T.J., Adams V., Wiecezorek L., Miller J., Adamo F., Long S.; Vascular endothelial growth factor expression in canine intracranial meningiomas and association with patient survival. *J Vet Intern Med.* 2006, **20**, 663–668.

Lek. wet. Adriana Kaczmarska,  
e-mail: adakaczmarska@gmail.com