



NMBU Veterinærhøgskolen
Institutt for sports- og familiedyrmedisin
Seksjon for Radiologi og Anestesi

Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

Fordypningsoppgave 2019, 15 stp

Smådyrdifferensiering

Pasienter med mistanke om nydannelse i hodet og halsområdet utredet med CT ved Smådyrklubben – NMBU i tidsperioden 2004-2019.

Potential Oncology Patients Examined with CT at
NMBUs Small Animal Clinic – in the time span 2004-
2019.

Andrea Knudsen Bye,
Jenny Amundsen Dahle,
Elisabet Rønneberg Nilsen
Kull 2014

Hege Kippenes Skogmo

Innhold

Forord	4
Sammendrag	4
Definisjoner og forkortelser	5
Innledning.....	7
Bruk av hund som modelldyr for human onkologi	7
Ekstrakraniale tumorer hos menneske.....	7
Intrakraniale tumorer hos menneske	8
Neoplasi i hodet- og halsområdet hos hund	8
Samarbeidsprosjekt	9
Materiale og metoder	10
Materiale.....	10
Kriterier	10
Metoder	10
Statistiske metoder	11
Resultater.....	11
Diagnoser	11
Presentasjon av utvalget	13
Alder.....	15
Vekt.....	17
Kjønn.....	18
Samsvar	19
Diskusjon.....	23

Diagnoser	23
Alder.....	24
Vekt.....	25
Kjønn.....	26
Samsvar	27
Generell cancerbiologi	28
Ekstrakraniale tumorer	30
Intrakraniale tumorer.....	34
Aktuelle differensialdiagnoser til ekstrakraniale hode- halstumorer	34
CT brukt til utredning av humane og veterinære onkologiske pasienter	35
CT brukt til gradering.....	36
CT brukt til planlegging av behandling.....	37
CT med kontrast	37
Dynamikk i kontrastfordeling	38
Utfordringer relatert til CT som diagnostisk modalitet	40
Samarbeidsprosjekt human- og veterinærmedisin	42
Begrensninger og generaliserbarhet	43
Konklusjon	44
Takk til bidragsyttere.....	44
Summary	44
Referanser.....	45
Vedlegg	50
Registreringsskjema	50
Utskrift av databasen	50

Forord

Det foregår for tiden et forskningsstudie på NMBU Ås, Fakultet for realfag og teknologi (RealTek), hvor det brukes avanserte algoritmer for å bearbeide store mengder bildedata, hovedsakelig CT-studier. Målet er å finne parametre på CT-bilder ved hjelp av dataopplæring som kan gi informasjon om tumorbiologi, tumorfysiologi og sannsynlig behandlingsrespons. Dette er en human studie, men for å teste ut data-algoritmene skal disse også kjøres på CT-bilder av hunder med hevelser og nydannelser i hode- og halsområdet, og i den sammenheng er dette et forskningssamarbeid hvor vår oppgave blant annet er å finne aktuelle pasienter og bildemateriale som kan benyttes til denne studien. CT er også et tema vi ikke lærer mye om på skolen, og vi vil derfor gjerne benytte muligheten til å lære mer gjennom denne oppgaven.

Sammendrag

Tittel: Pasienter med mistanke om nydannelse i hodet- og hals utredet med CT ved Smådyrklubben – NMBU i tidsperioden 2004-2019

Forfattere: Andrea Knudsen Bye, Jenny Amundsen Dahle, Elisabet Rønneberg Nilsen

Veileder: Hege Kippenes Skogmo, Institutt for sports- og familiedyrmedisin.

Hode- og halstumorer er en gruppe neoplasier som kan ha svært alvorlige konsekvenser og er utbredt hos hund. Hos mennesker utgjør denne gruppen tumorer omkring 3% av alle sykdomstilfeller knyttet til neoplasier hvor mange av tilstandene deler mange likhetstrekk med neoplasier hos hund. Ved å undersøke hunder med disse tilstandene kan man lære mye om mennesker via komparativ medisin. Computed tomography (CT) er et diagnostisk middel som er utbredt i helsesektoren. RealTek på NMBU Ås jobber med et prosjekt som ønsker å øke informasjonsutbyttet fra CT-bilder og potensielt endre diagnostikk og behandling av human neoplasi. Denne studien er en del av dette prosjektet. Vi har gjennomført en retrospektiv studie av pasienter med patologi i hode og hals med klinisk mistanke om neoplasi, undersøkt med CT på NMBUs smådyrklubb. Vi har gått igjennom bildearkiv og

journaler og kartlagt forekomst av maligne og benigne neoplasier hos pasienter med mistenkt tumor i hodet og halsområdet, samt intrakraniale tumorer. Totalt 119 pasienter ble med i utvalget. Disse pasientene ble gruppert basert på om tilstanden var benign neoplasi, malign neoplasi, eller ikke-neoplastisk. Informasjon som kjønn, alder, og vekt ble tatt med i datasettet. Til slutt undersøkte vi hvor ofte CT-diagnosen stemmer med endelig diagnose.

Definisjoner og forkortelser

CT= «Computertomografi», en type bildediagnostisk modalitet som ved hjelp av røntgenstråler tar bilder i snitt gjennom pasienten.

UL = ultralyd

RTG = røntgen

MR/MRI = magnetresonanstomografi-/imaging

Modalitet = en type billeddannende enhet, f.eks. røntgen, CT, MR, UL

HU = Hounsfield units. Hounsfield er en kvantitativ skala for å beskrive radietetthet. Kan også kalles CT-nummer.

Knokkelvindu = CT-bildene er stilt inn etter vevet som er mest interessant, i dette tilfellet knokkel og knokkeldetaljer (-450 - +1050 HU)

Bløtvevsvindu = Som knokkelvindu, men for bløtvev (-50 - +150 HU)

Kontrastmiddel = Stoff som tar opp røntgenstråler. Kan injiseres eller inntas peroralt. Intravenøse kontrastmidler inneholder jod.

Maskinlæring (computer learning) = En gren av kunstig intelligens som bruker algoritmer til å lære maskiner å ta valg og avgjørelser basert på store mengder data.

Attenuere = Brukes i denne oppgaven om vevenes evne til å bremse røntgenstrålene.

Heterogen = Ikke ensartet, sammensatt, variert.

Kontrastforsterkning = “Contrast enhancement”, når vevet har forøket attenuasjon etter administrering av kontrastmiddel.

Predileksjonssted = Vanlig lokalisasjon for en spesifikk lesjon.

Halitosis = Vond lukt fra munnhulen.

Epistaxis = Blødning over slimhinne i nesehulen.

Maskinlæring = Prosess hvor det benyttes statistiske modeller til å ta beslutninger og foreta predikasjoner basert på tilgjengelig data.

Multivariat bildeanalyse = Metode for å analysere flere ulike variabler i bildedata.

Radiomics = Et medisinsk felt som bruker radiologiske bilder for å trekke ut store mengder data ved å se på variabler i bildet som volum, intensitet, og lignende.

Benign neoplasi = En nydannelse som ikke har metastatisk potensiale. I denne oppgaven bruker vi histologisk karakterisering av neoplasier.

Malign neoplasi = En nydannelse som har metastatisk potensiale, i denne oppgaven bruker vi histologisk karakterisering av neoplasier.

Andre tilstander/annet = Brukes i denne oppgaven om tilstander som ikke er neoplasier, men som ved klinisk undersøkelse kan gi mistanke om neoplasi.

Komparativ medisin/onkologi = Comparative medicine/oncology. Når man studerer likheter og ulikheter i dyrearters biologi for å øke forståelsen av mekanismer innen human sykdom.

Sensitivitet = evnen til å korrekt klassifisere de syke som testpositive.

Spesifisitet = evnen til å korrekt klassifisere de friske som testnegative.

PPV = Positiv prediktiv verdi, andelen av de testpositive dyrene som er syke.

NPV = Negativ prediktiv verdi, andelen av de testnegative dyrene som er friske.

Innledning

Bruk av hund som modelldyr for human onkologi

Kreft hos mennesker er en svært kompleks sykdom (1). Studier av kreft hos mennesker er vanskelig på grunn av strenge etiske begrensninger (2). For å øke forståelsen brukes også dyr i kreftforskning. Dyr som lever i det samme miljø som mennesker og spontant utvikler kreft er spesielt verdifulle for noen typer studier (1). Når man studerer onkologiske pasienter av en art for å lære om kreft hos mennesker kalles dette komparativ onkologi (eng. comparative oncology). Ett av dyrene som har blitt tatt i bruk er hund (1), (2).

Det er mange likhetstrekk mellom hode og halstumorer hos hund og menneske både i fysisk størrelse og i biologiske egenskaper. Hunden har en rekke egenskaper som gjør den egnet for bruk innen komparativ onkologi (3). Hunden eldes fem til åtte ganger raskere enn mennesker, de deler miljø med mennesker, og de fleste hunder lever til en høy alder (4). Kreft hos hund har en spontan forekomst og denne har en klinisk presentasjon og patofysiologi som ligner på human kreft. En annen art som er brukt mye i komparativ medisin er mus (5). Hunden har i forhold til mus større tumorer som gjør de til en bedre modell når modaliteter som CT skal inngå i studien (6).

Ekstrakraniale tumorer hos menneske

I humanmedisinen er disse tumorene kategorisert som hode- og halstumorer (eng. «head and neck cancers» - HNC). Dette er maligne tumorer i paranasale sinuser, nesehulen, munnhulen, nasofarynx, og larynx, farynx, og spyttkjertler. Hos menneske er den vanligste HNC plateepitelskarsinom (7). Andre eksempler på HNC er lymfomer, adenokarsinomer, og sarkomer (7). For mennesker representerte alle registrerte tilfeller av HNC rundt 550 000 sykdomstilfeller i 2015 (8). Neoplasier lokalisert i hode og hals er en svært heterogen gruppe, med flere ulike histopatologiske diagnoser og anatomisk utbredelse. Denne gruppen blir allikevel ofte klassifisert som én gruppe (9).

Intrakraniale tumorer hos menneske

Intrakraniale tumorer hos menneske regnes ikke som en del av HNC-klassifiseringen, men som en egen gruppe (10). I en studie fra 2008 sto intrakraniale tumorer for 3,7 tilfeller per 100 000 menn og 2,6 tilfeller per 100 000 kvinner (11). Av intrakraniale tumorer står høygradige gliomer og meningiomer for de fleste tilfellene (12), (13).

Neoplasi i hodet- og halsområdet hos hund

Ekstrakraniale tumorer

En studie fra Danmark (Brønden et. al. 2009) så på de vanligste neoplasiene og lokalisasjonene innen hodet og halsområdet på hunder fra den danske databasen for neoplasi hos hund og katt (3). Denne studien utelukket intrakraniale og orbitale tumorer. Studien fant at de vanligste lokalisasjonene for hode-hals tumores på hund var munnhule, øyelokk, nesehule, lepper, og thyroidea. Den absolutt vanligste lokalisasjonen var munnhulen som utgjorde 46% av totalt antall tumorer og av disse var 51% maligne (3). I denne studien fant de at plateepitelskarsinom, melanom, bløtvevssarkom, og adenokarsinom var oftest forekommende av de maligne tumorene. Av benigne tumorer hadde de flest talgkjerteladenom, polypp, fibrom, histiocytom, papillom, epulis, og fibromatøs epulis.

Intrakraniale tumorer hos hund

En studie (14) så på et utvalg av 173 primære neoplasier i hjernen til hunder fra klinikken til Veterinary Hospital of University of Pennsylvania. De fant at av de 173 tumorene var 45% meningiomer, 17% astrocytomer, 14% oligodendrogliomer, 7% choroid plexus-tumor, og 4% var primære lymfomer. En studie fant at forekomsten av intrakraniale tumorer hos hund var på 3% (14). Meningiomer var den vanligst forekommende hjernetumoren hos hund etterfulgt av gliomer (her sammensatt av astrocytomer og oligodendrogliomer), sarkomer, og choroid plexus-tumorer (15). Meningiomer og gliomer er også den vanligste tumortypen hos menneske. Hunder har økt forekomst i forhold til menneske av intrakraniale tumorer med 14,5 per 100 000 versus 3,7 per 100 000 (13). I denne studien er intrakraniale tumorer delt inn i benigne og maligne tumorer etter histopatologisk klassifisering. Disse tumorene beskrives her i et eget avsnitt da intrakraniale tumorer i litteraturen ikke er regnet som hode- og halstumores («head and neck cancer»).

Differensialdiagnoser

Det finnes flere tilstander som kan ha samme symptomer som tumorer i hode- og halsregionen. Hvilke symptomer man ser kommer an på hvilket område lesjonen sitter i. Generelle orale lesjoner viser tegn som vekttap, anoreksi, smerte ved tygging, halitosis, løse tenner, unormal salivering, hevelser i ansiktet og asymmetri. Symptomer på nasale lesjoner er ofte epistaksis, mukopurulent neseflod, nysing, reverserte nys, økte respiratoriske lyder, munnpusting, og anoreksi (16). Differensialdiagnoser til neoplasi er nasal aspergillose, abscesser, epulis, polypper, rhinitter (bakteriell, viral, inflammatorisk, eller parasittær), spyttcyster, og tannrotsabscesser (16).

Samarbeidsprosjekt

Oppgaven vår er en del av et større prosjekt som jobber med utvikling av metoder for å forutsi sykdomsforløp, utfall, og aggressivitet ved å utvikle prediktive modeller basert på maskinlæring av CT-bildeinformasjon. Prosjektet skal se på allerede eksisterende datasett for onkologiske pasienter både fra hunder ved NMBU og humane pasienter ved OUS. Studien skal sammenligne sykdomsforløp og utfall hos hund og menneske for de samme diagnosene. Målet er å utvikle prediktive modeller som basert på CT-bilder kan forutsi sykdomsaggressivitet og behandlingsutfall, for å lettere oppdage pasienter med dårlig prognose og finne optimal individuell behandling. Studien har to problemstillinger; prediksjon av behandlingsutfall basert på radiologiske bilder og kliniske data (radiomics), og automatisk inntegning av kreftsvulster på radiologiske bilder. For å løse disse problemstillingene jobbes det med å utarbeide programmer basert på maskinlæring. Dette vil si at programmene bruker algoritmer som kan lære seg å ta rett avgjørelse basert på mange gjennomganger med kjent data. Algoritmene skal bruke radiomics for å ta avgjørelser og trekke ut informasjon av bildene. (17)

Prosjektet er et samarbeid på tvers av human- og veterinærmedisin da hund er et godt alternativ som modelldyr for denne type studier av kreft på menneske. CT-bilder av våre pasienter vil brukes til å teste hvor gode algoritmene er til å finne riktig diagnose og riktig inntegning på datasett som avviker noe fra innlæringsdatasettet. (17)

Materiale og metoder

Materiale

Hundene er funnet i arkivet til radiologisk avdeling på smådyrsklinikken NMBU. CT-studiene var arkivert på maskinvaren PACS. Der ble bilder som var markert med etikettene «hode» og «hals» undersøkt. Radiologirapporter samt obduksjon-/cytologirapport og dyrkningssvar var arkivert i journalsystemet ProfVet Clinic. Vi hadde tilgang på data fra perioden 2004-2019. Til sammen ble 1304 CT-studier av pasienter undersøkt opp mot kriteriene som nevnt under. Duplikater og pasienter som ikke møtte kriteriene ble utelukket. Av de 1304 pasientene ble 119 hunder plukket ut. Dette utgjør det endelige utvalget i undersøkelsen.

Kriterier

Vårt materiale er en pasientgruppe bestående av hunder som har vært inne for CT av patologi i hode- eller cervikalområde på NMBU Smådyrsklinikken mellom 2004 og 2019. Kriterier for å inngå i utvalget er at alle pasientene skal ha bekreftet diagnose i form av cytologi, obduksjon, dyrkning eller tilfredsstillende respons på behandling. Det skal foreligge komplett journal med konklusjon samt radiologi-rapport. Bilder skal være tatt både med og uten intravenøs kontrast. Begge kjønn er inkludert. Sykdomstilfeller uten mistenkt neoplasie eller kjent akutt fremmedlegeme, traumatisk fraktur og skuddskader er ikke tatt med i utvalget.

Metoder

1304 CT-kasus ble gjennomgått og vurdert opp mot nevnte kriterier. Ved hjelp av ProfVet Clinic ble radiologirapportene til hvert enkelt kasus vurdert og om diagnose foreligger ved cytologi eller histologi. Patolog ble rådført der histologi- eller cytologirapport var tvetydige. Kasus uten endelig patologisk diagnose ble utelatt. Det endelige utvalget var på 119 hunder. Informasjon som har blitt registrert på inkluderte kasus er navn på hund, kjønn, reproduksjonsstatus, rase, fødselsdato, vekt, CT-diagnose, og dato for avbildning.

Tilstandene ble delt inn i tre grupper. Maligne tumorer, benigne tumorer og ikke-neoplastisk tilstand heretter kalt «annet». Vi har kategorisert maligne- og benigne neoplasier med fokus på tumorfysiologiske og histopatologiske aspekter. Kategorisering av benigne neoplasier følger histopatologiske kriterier som at de er velavgrensede, sentvoksende, har lite

karinnvekst, eller danner kapsel. Vi tar ikke hensyn til lokalisasjon eller funksjon av tumoren. Et eksempel på dette er at vi har klassifisert meningiomer og choroid plexus-papillomer som benigne, selv om de i kraft av sin lokalisasjon kan gi alvorlige kliniske symptomer.

Statistiske metoder

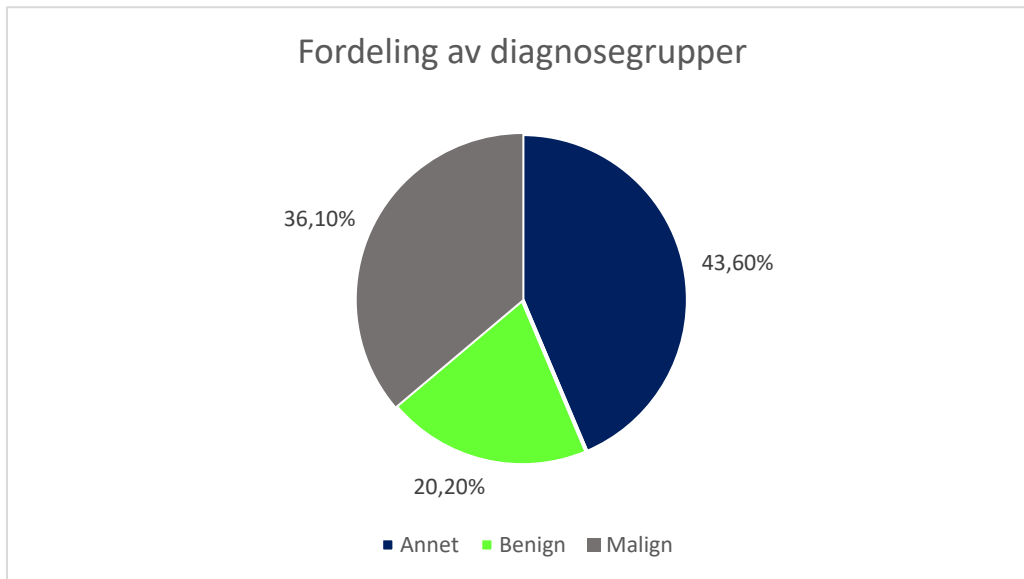
For å undersøke hvor god korrelasjon det er mellom samsvar og ikke-samsvar mellom histologisk diagnose og CT-diagnose har vi regnet ut sensitivitet og spesifisitet. Videre har vi regnet ut den positive prediktive verdien (PPV) og den negative prediktive verdien (NPV) til CT som diagnostisk metode. Når vi undersøker om det er økt forekomst av maligne neoplasier eller andre tilstander i uvalgte grupper i datamaterialet vårt benytter vi oss av kjiqvadrat for å se om det statistisk signifikante forskjeller. Vi valgte en p-verdi på 0,05.

Resultater

Diagnoser

Tabell 1. Viser forekomst i totalt antall og prosent av totalt antall diagnoser.

Malign tumor	Antall	Prosent	Benign tumor	Antall	Prosent	Annet	Antall	Prosent
Adenokarsinom	10	8,4 %	Meningiom	7	5,2 %	Uspesifisert rhinitt	17	14,8 %
Fibrosarkom	8	7,0 %	Adenom	3	2,6 %	Abscess	11	8,7 %
Uspesifisert karsinom	7	5,2 %	Polypp	3	2,6 %	Aspergillus	7	5,3 %
Rundcelletumor	5	4,3 %	Epulis	3	2,6 %	Uspesifisert inflammasjon	6	5,2 %
Plateepitelskarsinom	4	3,5 %	Gliom	3	2,6 %	Cyste	5	4,3 %
Chondrosarkom	3	2,6 %	Choroid plexus papillom	3	2,6 %	Otitt	3	2,6 %
Choroid plexus karsinom	3	2,6 %	Lipom	1	0,9 %	Fremmedlegeme	2	1,7 %
Histiocytisk sarkom	2	1,7 %	Benign nesehuletumor	1	0,9 %	Ikke patologi	1	0,9 %
Ependymom	1	0,9 %						
Totalt antall		43			24			52



Figur 1. Figuren viser hvordan diagnosene i studiepopulasjonen fordeler seg i de tre diagnosegruppene.

Diagnosegruppen «annet» er gruppen med flest diagnoser med 52 enkeltdiagnoser. I denne gruppen er alle diagnoser som ikke er neoplasier. Disse diagnosene er uspesifikke rhinitter, abscesser, aspergillose, uspesifisert inflammasjon, cyste, otitt, fremmedlegeme, og to tilfeller hvor man ikke fant tegn på patologi. Uspesifisert inflammasjon inkluderer alle inflammatoriske eller infeksjøs lidelser der etiologi ikke er påvist. Rhinitter og otitter er regnet som egne diagnosegrupper, og ikke en del av inflammasjon.

Av diagnosene ble 43 klassifisert som maligne tumorer. I denne gruppen finner vi adenokarsinomer, fibrosarkomer, uspesifiserte karsinomer, rundcelletumorer, plateepitelskarsinomer, chondrosarkomer, choroid plexus-tumorer, histiocytisk sarkom og ett ependymom. Når opphavet til karsinomet ikke var definert ble de klassifisert som uspesifiserte karsinomer. Choroid plexus-karsinom er eneste intrakraniale tumor klassifisert som malign i våre data.

Den minste diagnosegruppen inneholder de benigne tumorene. Disse sto for 24 av diagnosene. I denne gruppen så vi meningiomer, adenomer, polyper, epulis, gliom, choroid plexus-papillom, lipom, og én benign nesehule tumor. De fleste intrakraniale tumorene havnet i denne diagnosegruppen da de til tross for klinisk oppførsel er histologisk benigne.

Tabell 2. Viser hvilke metoder som er brukt for å sette endelig diagnose.

Diagnosemetode	Malign	Benign	Annet
Obduksjon	12	13	2
Cytologi	5	0	13
Biopsi	25	11	20
Dyrkning	0	0	13
Respons på behandling	0	0	4
MR	0	0	1
Sum	42	24	53
Totalt			= 119

Det var totalt 56 endelige diagnoser som var stilt med biopsi og dette utgjorde nesten halvparten av utvalget. Videre var 26 av diagnosene stilt ved obduksjon, 19 stilt ved cytologi, 12 stilt ved dyrkning, 3 stilt ved respons på behandling, og én stilt ved MR-undersøkelse.

Presentasjon av utvalget

Tabell 3. Tabellen viser hvordan studiepopulasjonen vår er fordelt i forhold til alder og kjønn.

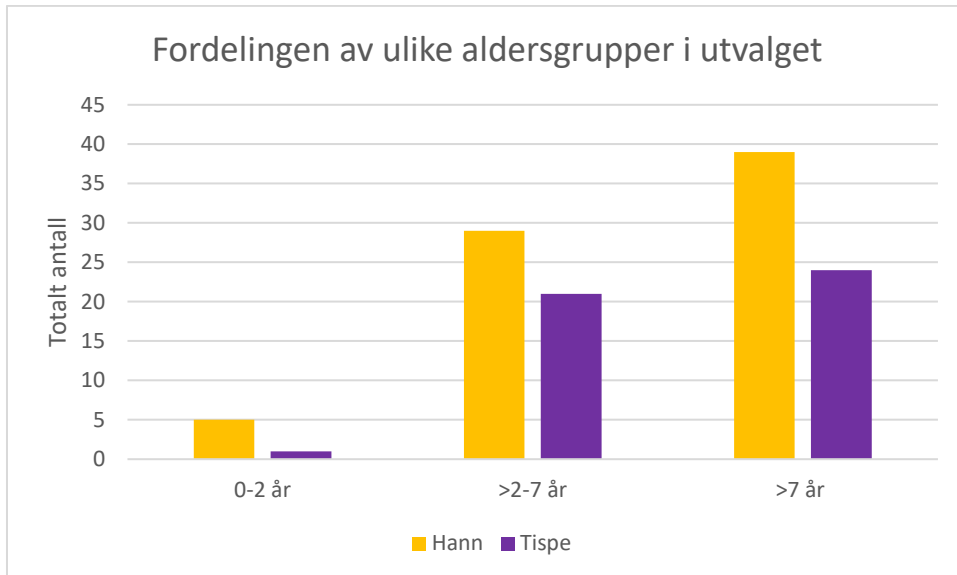
Aldersgrupper	Hannhund	Tispe	Sum
0-2 år	5	1	6
>2-7 år	29	21	50
>7 år	39	24	63
Sum	73	46	119

Tabell 4. Tabellen viser hvordan studiepopulasjonen vår er fordelt i forhold til vekt og kjønn.

Vektklasser	Hannhund	Tispe	Sum
<10 kg	9	9	18
10-20 kg	15	10	25
20-40 kg	37	19	56
>40 kg	12	8	20
Sum	73	46	119

Det endelige studieutvalget (119 hunder) ble delt inn i grupper på bakgrunn av alder, kjønn, og vekt. Både rasehunder og blandingshunder er inkludert. Vi har valgt å ikke inndele etter

rase på grunn av stor variasjon i rasebakgrunn. Utvalget inkluderer begge kjønn og det forekom både kastrede og intakte hunder av begge kjønn i utvalget.



Figur 2. Figuren viser hvordan studieutvalget fordelte seg med hensyn til alder.

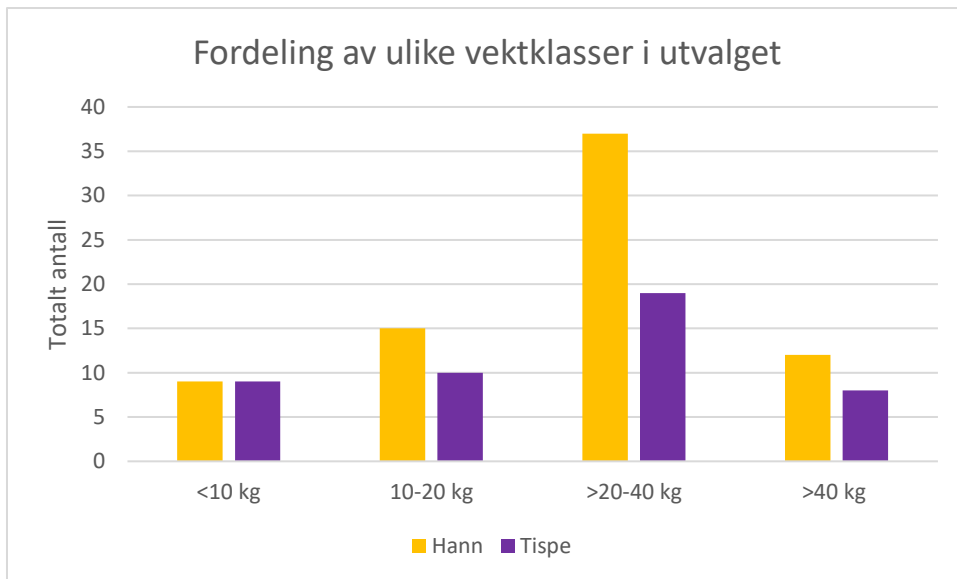
Alder er delt opp i grupper der unge hunder er regnet fra alder 0-2 år, voksne hunder i alderen >2-7 år og geriatiske hunder som er eldre enn 7 år. Alder er regnet fra fødselsdato til registrert dato for CT-undersøkelse i PACS, (hunder der alder kun var registrert som årstall ble satt til 1. januar samme år og der det kun var registrert måned og år ble dato satt til den 1. i den registrerte måneden).

I gruppen 0-2 år var det totalt 6 hunder (5 hannhunder, 1 tisper).

I gruppen >2-7 år var det totalt 50 hunder (29 hannhunder, 21 tisper).

I gruppen >7 år var det totalt 63 hunder (39 hannhunder, 24 tisper).

Utvalget ble ikke gruppert etter små-, mellom- eller store raser siden det forekom mange blandingsraser der de ulike rasene var ukjente. Hundene ble derfor delt inn etter størrelse basert på vekt i kg, der små hunder er regnet som hunder under 10 kg, mellomstore hunder mellom 10-20 kg, store hunder er hunder mellom 20-40 kg og giganthunder er hunder over 40 kg.



Figur 3. Figuren viser fordeling med hensyn til vektklasser.

I gruppen <10 kg var det totalt 18 hunder (9 hannhunder, 9 tisper).

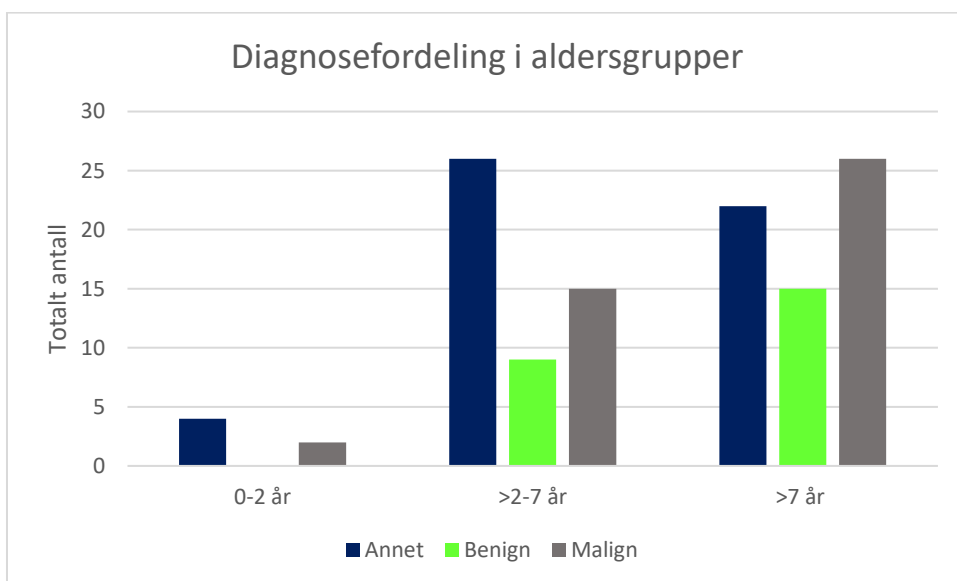
I gruppen 10-20 kg var det totalt 25 hunder (15 hannhunder, 10 tisper).

I gruppen 20-40 kg var det totalt 56 hunder (37 hannhunder, 19 tisper).

I gruppen >40 kg var det totalt 20 hunder (12 hannhunder, 8 tisper).

Anatomiske trekk i hode-halsregion er ikke mulig å vurdere da det forekom mange blandingshunder der det ikke kommer frem i journalen hvilke raser hunden var blanding av.

Alder



Figur 4. Viser endelig diagnose-gruppe fordelt på de ulike aldersgruppene.

I gruppen 0-2 år hadde 2 hunder diagnose-gruppen malign tumor og 4 hunder ikke-neoplastisk («annet») lesjon.

I gruppen >2-7 år hadde 15 hunder malign tumor, 9 hunder benign tumor og 26 hunder hadde ikke-neoplastisk («annet») lesjon.

I gruppen > 7 år hadde 26 hunder malign tumor, 15 hunder benign tumor og 22 hunder hadde ikke-neoplastisk («annet») lesjon.

Kjikkvadrat for over og under 7 år og malign diagnose:

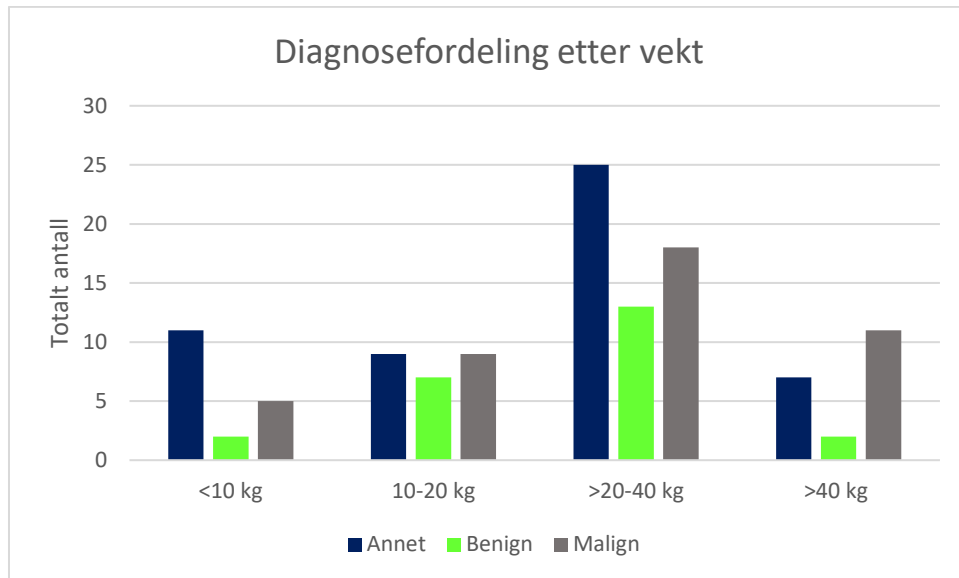
	0-7 år	>7 år	Sum
Malign	17	26	43 (36,1%)
Ikke-malign	39	37	76 (63,9%)
Sum	56	63	119 (100%)

X^2 blir 1,527. Ved 1 frihetsgrad og en p-verdi på 0,05 måtte X^2 vært minst 3,84 for at det skulle være en signifikant sammenheng mellom alder og malignitet ved endelig diagnose. Dette vil si at vi ikke fant en statistisk signifikant sammenheng mellom alder over 7 år og malign diagnose. (18)

Tabell 5. Fordelingen av enkeltdiagnoser i de tre aldersgruppene.

	0-2 år	>2-7 år	>7 år
Uspesifisert rhinitt	0	6	11
Abscess	1	5	5
Adenokarsinom	0	4	4
Fibrosarkom	1	4	3
Aspergillus	2	6	0
Uspesifisert karsinom	0	1	6
Meningiom	0	0	7
Uspesifisert inflammasjon	0	2	4
Rundcelletumor	1	2	2
Cyste	0	3	2
Plateepitelskarsinom	0	1	3
Chondrosarkom	0	2	1
Epulis	0	2	1
Adenom	0	1	2
Choroid plexus karsinom	0	0	3
Polypp	0	2	1
Gliom	0	1	2
Choroid plexus papillom	0	1	2
Otititt	0	2	1
Fremmedlegeme	0	2	0
Ikke patologi	0	2	0
Histiocytisk sarkom	0	0	2
Ependymom	1	0	0
Lipom	0	1	0
Benign nesehule tumor	0	0	1

Vekt



Figur 5. Viser endelig diagnose-gruppe fordelt på de ulike vektgruppene.

I gruppen <10 kg hadde 5 hunder diagnose-gruppen malign tumor, 2 hunder benign tumor og 11 hunder hadde ikke-neoplastisk («annet») lesjon.

I gruppen 10-20 kg hadde 9 hunder malign tumor, 7 hunder benign tumor og 9 hunder hadde ikke-neoplastisk («annet») lesjon.

I gruppen >20-40 kg hadde 18 hunder malign tumor, 13 hunder benign tumor og 25 hunder hadde ikke-neoplastisk («annet») lesjon.

I gruppen >40 kg hadde 11 hunder malign tumor, 2 hunder benign tumor og 7 hunder hadde ikke-neoplastisk («annet») lesjon.

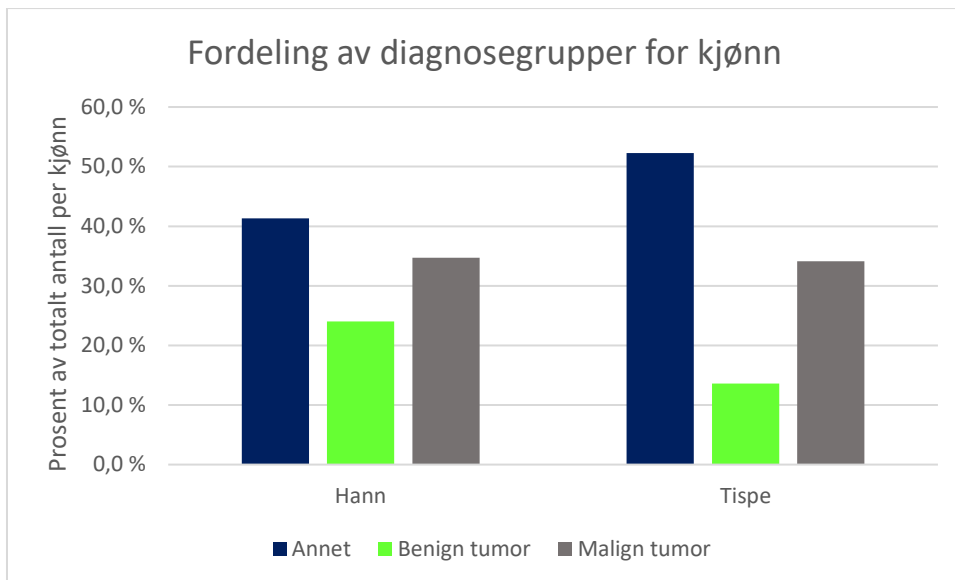
Kjikkvadrat for over og under 20 kg og malign diagnose:

	<20 kg	>20 kg	Sum
Malign	14	29	43 (36,1%)
Ikke-malign	29	47	73 (63,9%)
Sum	43	76	119 (100%)

X^2 blir 0,373. Ved 1 frihetsgrad og en p-verdi på 0,05 viser dette at det ikke er en statistisk sammenheng mellom vekt over 20 kg og malignitet ved endelig diagnose. (18)

Kjønn

I studien vår er det med 73 hannhunder og 46 tisper. Vi har åpenbart flere hannhunder i studien da disse utgjør 61% av studiepopulasjonen vår.



Figur 6. Figuren viser prosentfordeling av malign og benign tumor, samt «annet» (ikke-neoplastiske diagnoser) for tispe og hannhund.

Kjikkvadrat for sammenheng mellom malignitet og kjønn:

	Hannhund	Tispe	Sum
Malign	28	15	43 (36,1%)
Ikke-malign	45	31	76 (63,8%)
Sum	73	46	119 (100%)

X^2 blir 0,04. Ved 1 frihetsgrad og en p-verdi på 0,05 måtte X^2 vært minst 3,84 for at det skulle være en signifikant sammenheng mellom kjønn og malign tumordiagnose. Dermed er det ingen statistisk signifikant sammenheng mellom kjønn og malignitet ved endelig diagnose. (18)

Kjikkvadrat for kjønn:

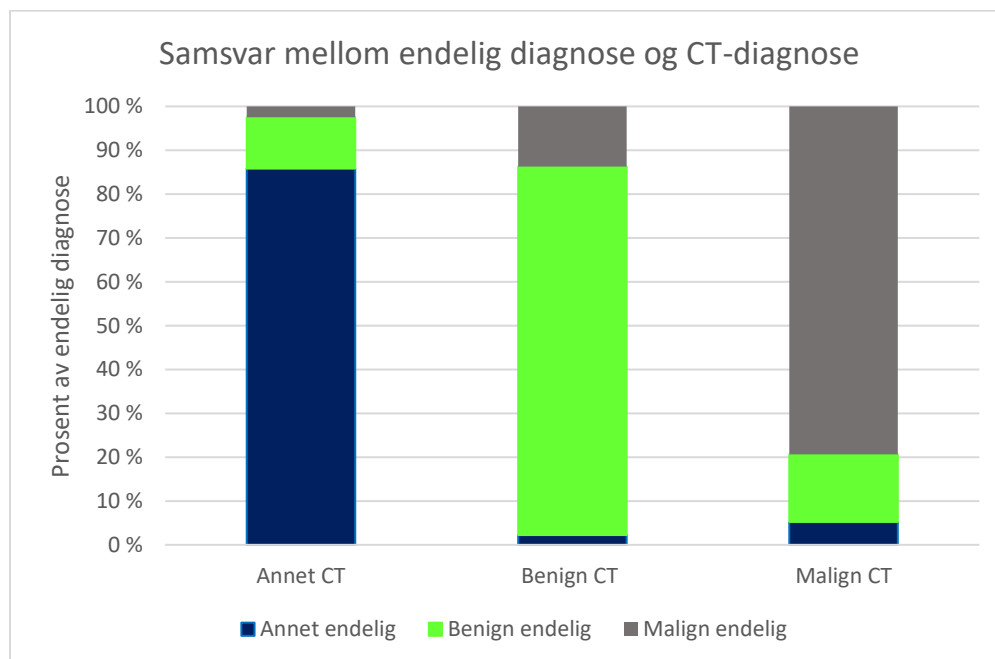
	Tisper	Hannhund
Forventet	59,5	59,5
Observert	46	73

X^2 blir her 6,4. Ved 1 frihetsgrad og en p-verdi på 0.05 vil dette si at i det totale materiale har vi en signifikant overvekt av hannhunder i forhold til tisper. (18)

Samsvar

Tabell 6. Korrelasjon mellom CT-diagnose og endelig diagnose. Vertikal kolonne er basert på CT-rapporten, horisontal på histopatologisk diagnose.

	Endelig diagnose	Annet	Benign	Malign	Totalt
CT-diagnose					
Annet		48	3	1	52
Benign		1	17	5	23
Malign		3	4	37	44
Totalt		52	24	43	119



Figur 7. Figuren viser andel av samsvar mellom diagnose ved CT og endelig diagnose.

Annet: 92,3 % samsvar

Benign: 70,8 % samsvar

Malign: 86 % samsvar

Til sammen ble 43 hunder diagnostisert med malign neoplasi ved endelig diagnose. Av disse 43 hundene ble 37 hunder diagnostisert med sannsynlig malign neoplasi basert på CT-bilder. Av de resterende 6 hundene som ble kategorisert som maligne ved endelig diagnose, ble 1 og 5 av disse kategorisert som henholdsvis annen sykdom og benign neoplasi basert på CT-bilder.

Sensitivitet i denne sammenhengen er hvor god evne CT med tilhørende radiologirapport har til å klassifisere malign neoplasi riktig.

$a = (T+ | S+)$: hunder som hadde diagnosen malign neoplasi ved endelig diagnose som ble korrekt klassifisert ved hjelp av CT.

$c = (T\div | S+)$: hunder som hadde diagnosen malign neoplasi ved endelig diagnose som ikke ble klassifiserte riktig ved hjelp av CT.

$$\text{Sensitivitet} = P(T+ | S+) = \frac{a}{(a+c)} = \frac{37}{(37+6)} = 0,86$$

Sensitiviteten er 86%.

Basert på CT-bilder ble 44 hunder diagnostisert med sannsynlig malign neoplasi. Av disse 44 hundene var det 37 hunder diagnostisert med malign neoplasi ved endelig diagnose. Av de 7 hundene som ble diagnostisert med malign neoplasi utfra CT-bilder ble 3 og 4 hunder kategorisert som henholdsvis annet og benign neoplasi ved endelig diagnose. Spesifisiteten i denne sammenhengen er hvor god evne CT har til å korrekt klassifisere de som ikke hadde malign neoplasi ved endelig diagnose.

$d = (T\div | S\div)$: hunder som ikke hadde diagnosen malign neoplasi ved endelig diagnose som ble klassifiserte korrekt ved hjelp av CT.

$b = (T+ | S\div)$: hunder som ikke hadde diagnosen malign neoplasi ved endelig diagnose som ikke ble klassifisert korrekt ved hjelp av CT.

$$\text{Spesifisitet} = P(T \div | S \div) = \frac{d}{(b+d)} = \frac{69}{(7+69)} = 0,907 \approx 0,91$$

Spesifisiteten er 91%

$$\text{Positiv prediktiv verdi (PPV)} = \frac{a}{(a+b)} = \frac{37}{(37+7)} = 0,84$$

Positiv prediktiv verdi er 84%.

$$\text{Negativ prediktiv verdi (NPV)} = \frac{d}{(c+d)} = \frac{69}{(6+69)} = 0,92$$

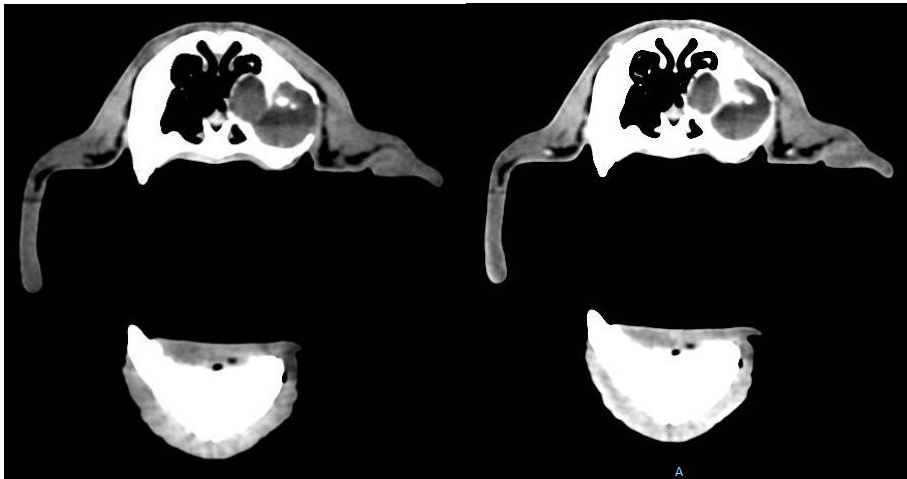
Negativ prediktiv verdi er 92%.

(18)

Under følger bildeeksempler på hunder fra denne studien. For de tre første bildeseriene var det samsvar mellom CT-diagnose og endelig diagnose. For de to siste var det ikke samsvar.

Prekontrast

Postkontrast

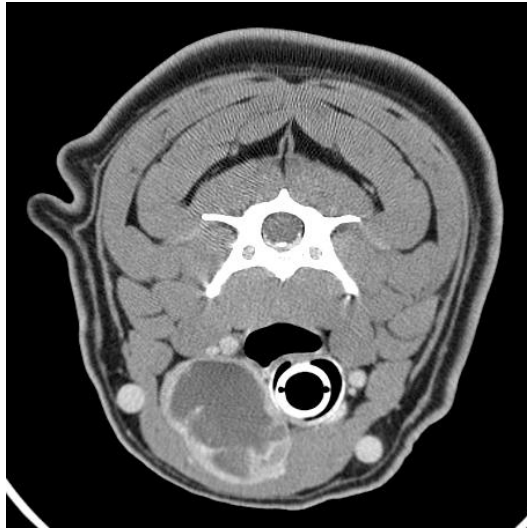


Labrador retriever, 5 år gammel, intakt hann. CT-diagnose ble neoplasi (malign lesjon), histologisk diagnose ble plateepitelskarsinom.

Prekontrast



Postkontrast



Old English sheepdog, 8 år gammel, kastret tise. CT-diagnose ble thyroideakarsinom, histopatologisk diagnose ble follikulært adenokarsinom.

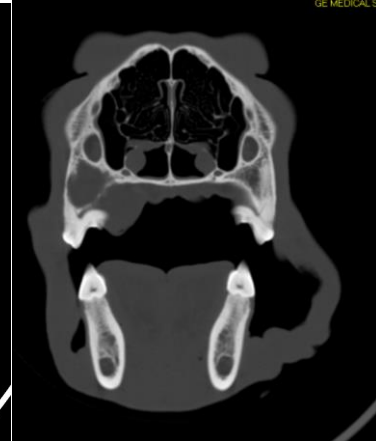
Prekontrast



Postkontrast

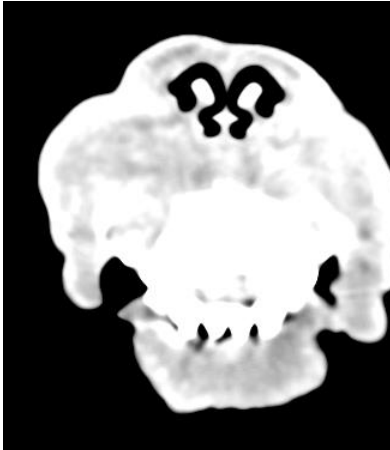


Knokkelvindu med lysert benvev.

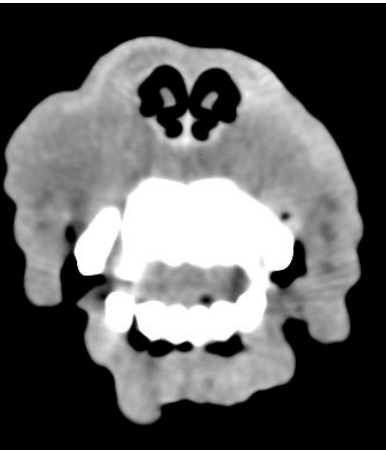


Hovawart, 2 år gammel, intakt hann. Endelig diagnose og CT-diagnose ble fibrosarkom.

Bløtvevsvindu

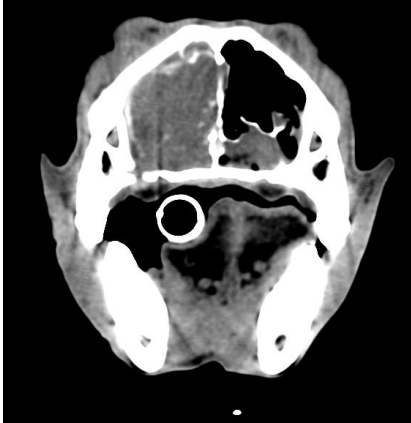


Knokkelvindu



Labrador retriever, 4 år gammel, intakt tisse. CT-diagnosen ble hevelse mens endelig diagnose ble spolcelletumor.

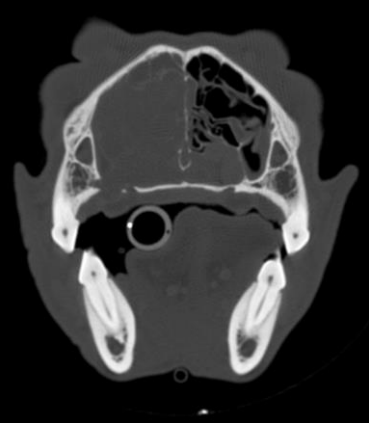
Pre-kontrast bløtvevsvindu



Post-kontrast bløtvevsvindu



Knokkelvindu



Rhodesian ridgeback, 11 år gammel, intakt tisse. CT-diagnose ble sinonasal neoplasi og endelig diagnose ble pyogranulomatøs rhinitt.

Diskusjon

Diagnoser

Annet

Gruppen inneholdt en rekke inflammasjonstilstander, inkludert abscesser og uspesifiserte rhinitter. Disse tilstandene er ofte differensialdiagnoser ved neoplasi i hodet og halsområdet. Dermed kom det mange pasienter med disse diagnosene med i materialet vårt og vi fikk en høy forekomst av disse diagnosene.

Maligne tumorer

I studien til Brønden et. al (2009) (3) fant de at plateepitelkarsinomer var den vanligst forekommende maligne tumoren i hodet og hals hos hund. Etter denne fulgte melanom, bløtvevssarkom og til slutt adenokarsinom. En eldre studie fra Iowa (1998) fant at plateepitelkarsinomer var hyppigste maligne tumor i hodet og hals på hund, etterfulgt av adenokarsinom og lymfom. (19) Vår studie hadde en forekomst av maligne tumorer som skiller seg fra dette. Vi hadde flest adenokarsinomer, og få plateepitelkarsinomer og ingen melanomer. Dette kan skyldes at det er geografiske forskjeller i forekomst av ulike tumorer, eller at studiepopulasjonen var for liten til å få et representativt utvalg av alle aktuelle

tumorer. Det totale antallet maligne tumorer i studiepopulasjonen vår er bare 39, noe som kan ha bidratt til denne forskjellen. Vi forsøkte å tilgang til Norsk kreftregisters oversikt over forekomst av kreft hos hunder i Norge, men det var ikke mulig. Vi kan derfor ikke sammenligne vår forekomst med den som er registrert for hele Norge.

Benigne tumorer

I studien til Brønden et. al (3) var adenom vanligste benigne tumor, mens epulis var den minst forekommende diagnose. I vår studie hadde disse lik forekomst. En mulig årsak til dette er at vi hadde flere hunder med diagnosen achantomatøs ameloblastom. Denne typen epulis er svært lokalt aggressiv og kan være vanskelig å skille fra f.eks. fibrosarkom. Dermed ble flere av disse hundene sendt til videre diagnostikk med CT, og oppfylte kriteriene for å tas med i studiepopulasjonen vår (20). I denne gruppen havnet også hovedparten av de intrakraniale tumorene, da disse histologisk klassifiseres som benigne. En studie som undersøkte pasienter hos Veterinary Hospital of University of Pennsylvania (2006) (14) fant at meningiomer var den vanligst forekommende intrakraniale tumoren. Deretter kom gliomer, choroid plexus-tumorer, og primære lymfomer. Våre resultater er svært like denne studien med unntak av at vi ikke hadde noen intrakraniale lymfomer. Dette kan skyldes at utvalget vårt er såpass lite at man ikke kan forvente at alle tumorer skal komme med i representative antall.

Alder

Null til to år

Resultatene vi ser i denne gruppen kan reflektere at unge dyr generelt sett er friskere enn eldre dyr. Et eksempel på dette er at vi kun ser to maligne neoplastiske tilstander i denne gruppen. En mulig årsak til at denne gruppen inneholder færre individer kan være fordi de virkelige alvorlige tilstandene som f.eks. medfødte misdannelser og maligne neoplasier i ung alder kan gi så alvorlige kliniske symptomer at det fører til avliving uten videre diagnostikk. Det kan også være at man ikke mistenker like potensielt alvorlige tilstander på yngre hunder og veterinærer kan derfor være mer tilbøyelige til å se an situasjonen til hunden er eldre.

Over to til syv år

Ettersom denne kategorien spenner over flere år enn kategorien under to år er det forventet at det blir en betydelig økning i antall studier bare av denne grunn. Selv om det ser ut som det er

en økning av benigne neoplasier i denne gruppen er en stor del av disse intrakraniale med en malign lokalisasjon og dårlig prognose, f.eks. meningiomer. Sammenlignet med den yngre aldersgruppen er det en markant økning av maligne neoplasier som hovedsakelig inkluderer fibrosarkomer og adenokarsinomer. Likheter med den yngre aldersgruppen er abscesser, men det er derimot en høyere forekomst av rhinitter i denne aldersgruppen.

Over syv år

Som forventet ser vi en økning i antallet maligne neoplasier sammenlignet med hundene mellom to og syv år. En relativt stor forskjell fra forrige gruppe er også en omtrentlig dobling i antallet histologisk benigne neoplastiske tilstander, men som i forrige gruppe forekommer en stor del av disse benigne neoplasier på lokalisasjoner som gjør tilstanden malign. Dette vil si at sannsynligheten for at en tilstand er malign klinisk stiger med alderen.

Vekt

<10 kg

Sammenlignet med de andre vektgruppene sees det i denne vektclassen flest sykdomstilstander som ikke er neoplasier. En viktig differensialdiagnose til neoplasier i hode- og halsområdet er abscesser ofte relatert til tenner i denne gruppen (21). Dette kan være relatert til at mindre kranier har mindre plass til det totale antall tenner og man ser derfor oftere at disse sliter med doble tannsett, feilposisjonerte tenner som sitter trangt, og tidligere dannelse av tannstein som videre kan predisponere for abscesser (21).

10-20 kg

Sammenlignet med forrige vektclasser er det vanskelig å se en trend når det gjelder hvilke tilstander som opptrer hyppigere enn andre relatert til vekten. Det forekommer et vidt spekter av tilstander, men den eneste sykdomstilstanden det er økning av sammenlignet med forrige gruppe er uspesifikke rhinitter og soppinfeksjoner i nesen.

>20-40 kg

Den største pasientgruppen vår inneholder fortsatt overvekt av tilstander som ikke er neoplastiske, men vi ser en noe høyere forekomst av maligne neoplastiske tilstander sammenlignet med de to forrige vektclassene. Blant de ikke-neoplastiske tilstandene er det hovedsakelig uspesifikke rhinitter og soppinfeksjoner. Det forekommer en liten reduksjon i

benigne neoplasier som her inkluderer intrakraniale neoplasier, sammenlignet med forekomsten av maligne neoplasier.

>40 kg

I den største vektklassen er det et skifte fra de foregående vektklassene. Det er flest maligne tilstander, en reduksjon av benigne tilstander, og noe høyere forekomst av antallet diagnoser som ikke er neoplastiske. Det var ikke statistisk signifikans ved undersøkelse av forekomsten av maligne- og ikke-maligne tilstander med tanke på vekt og resultatene kan derfor kun brukes til å si noe om utvalget vårt, men ikke den generelle hundepopulasjonen.

Kjønn

Vi hadde signifikant flere hannhunder enn tisper med i studiepopulasjonen vår. Vi fant at det ikke var en statistisk signifikant sammenheng mellom kjønn og malign diagnose. I en dansk studie fra 2009 (3) fant de også at det ikke var statistisk signifikant sammenheng mellom kjønn og malignitet. De hadde også et flertall av hannhunder.

Det kan være flere årsaker til at vårt materiale inneholder flere hannhunder. For eksempel kan det være et økt antall hannhunder i forhold til tisper i den Norske hundepopulasjonen. En annen årsak kan være at det fantes flere hannhunder i materialet vi valgte ut vår studiepopulasjon fra. Om det skulle være flere hannhunder i datamaterialet fra klinikken skulle dette tilsi at hannhunder enten oftere ble syke, eller eiere av hannhunder oftere tok med hunden sin til veterinær. Vi har ikke funnet noen referanser som skulle støtte dette. Vi har forsøkt å få en oversikt over hvor mange tisper versus hannhunder som er i journalsystemet til Smådyrsklinikken NMBU, men disse tallene var ikke å oppdrive.

For å undersøke om det kan være flere hannhunder enn tisper i den norske hundepopulasjonen tok vi kontakt med Norsk Kennel Klubb. Vi fikk en oversikt over antall innmeldte hunder per år fordelt på raser. Denne oversikten strakk seg fra 1984 til 2018. Ut i fra denne oversikten fant vi at det ikke var en signifikant forskjell mellom antall innmeldte hannhunder versus tisper (22). Dermed virker det ikke som at forskjellen skyldes at vi har flere hannhunder generelt i Norge.

En studie fra England (23) fant at forventet levealder for intakte hannhunder er noe lenger enn for intakte tisper, mens tallene er motsatt for kastrerte dyr. Den engelske studien hadde en overvekt av tisper i forhold til hannhunder i studiematerialet. Da det i vår studie ikke er en overvekt av eldre hannhunder skyldes denne forskjellen trolig ikke at intakte hannhunder lever noe lenger enn intakte tisper. Dermed kan vi ikke med sikkerhet si noe om hvorfor vi har flere hannhunder enn tisper med i datamaterialet vårt.

Samsvar

Som vist i resultater har CT som modalitet 86% sensitivitet og 91% spesifisitet ved klassifisering av malign tumor i vårt utvalg. I denne undersøkelsen har vi sammenlignet «CT diagnose» med «endelig diagnose». Det vil si at vi har brukt den endelige diagnosen, etter cytologi, histologi, eller obduksjonsresultater som en gullstandard, og satt disse opp mot CT-resultatene. Da får vi vist hvor god modalitet CT er til å stille eksakte diagnoser, målt opp imot den endelige bekreftede diagnosen.

Ut fra sensitivitet og spesifisitet i undersøkelsen kan vi si at avlest CT i større grad klassifiserte hunder med endelig diagnose benign tumor eller annen sykdom riktig, og at det var vanskeligere å klassifisere hunder med endelig diagnose malign tumor riktig. Årsakene til at det er vanskeligere å klassifisere maligne riktig kan variere. Det kan skyldes at enkelte benigne tumorer eller andre sykdommer kan ha mange av de samme egenskapene som maligne tumorer i form av at de har invasiv vekst eller aggressivt utseende og dermed vurderes maligne av avleser (24). Dette kan være av stor klinisk betydning da det ikke alltid er mulig å ta en biopsi av tumorer i hode- og halsregionen, og der forskjellen mellom malign -og benign neoplasi, eller andre sykdomstilstander, kan være utslagsgivende for om man forsøker behandling eller ikke. Denne studien viser at CT er bedre til å friskmelde pasienter enn å sykmelde dem med tanke på malignitet i tumor. Dette viser seg i vår undersøkelse ved at positiv prediktiv verdi var 84 %, hvilket vil si at av hunder som ble diagnostisert med malign neoplasi ville 84 % få riktig diagnose. Negativ prediktiv verdi var 92 %, hvilket vil si at hunder med benign neoplasi eller annen sykdom vil 92 % få riktig diagnose.

Når man skal vurdere en tumor på et CT-bilde er det en rekke egenskaper som vurderes. Tumorens størrelse målt i diameter, heterogenitet ved opptak av kontrast, invasivitet og form er egenskaper som vil kunne fortelle noe om hvor aggressiv tumoren er (25).

CT-kasusene i vårt utvalg er ikke analysert ved hjelp av algoritmer, men av subjektive avlesere. Siden sensitiviteten er høy i vårt utvalg tyder det på at avlesere i stor grad klassifiserer benigne tumorer riktig. En studie som sammenlignet radiomics analyse for CT- og MR-bilder av hode og nakke med hensyn på nasopharyngeal cancer (26) viste at tumorens form var den viktigste biomarkøren for å karakterisere tumorer riktig.

Totalt ser vi av gruppen feiltolkede tilstander at 1 av tumorene som ble tolket malign, viste seg å være inflammasjon, mens 5 viste seg å være benigne tumorer. Dette kan tyde på at den største utfordringen ligger i å skille maligne tumorer fra benigne tumorer. Dette kan igjen skyldes at enkelte benigne tumorer viser maligne trekk når det kommer til opptreden og lokalisasjon. En studie (27) viser at det ligger en utfordring i å skille mellom benigne og maligne tumorer ved hjelp av CT. I denne undersøkelsen ble CT- (og PET) svar vurdert opp imot gjennomsnittlig pasientoverlevelse. CT-studier vurdert ved hjelp av fastsatte biomarkører og konklusjonen ble at slike markører kan brukes som en indikator, men må støttes av biologisk- (biopsi) og statistisk materiale før det kan trekkes relevante konklusjoner.

Endelig diagnose i vårt utvalg er definert av resultater av biopsier og obduksjon og tilhørende cytologi og histologi. Ved uttak av biopsier kan man ikke vite sikkert at man har fått med en representativ del av vevet man vil undersøke. Man kan for eksempel ta ut biopsi fra en pasient med tumor men kun få med inflammasjonen rundt tumoren. Ut ifra dette kan man diskutere om det ligger en mulig feilkilde i uttak og tolkning av disse prøvene. En undersøkelse (28) viser at det ved intranasale biopsier ikke er signifikant forskjell i diagnostisk sikkerhet fra prøver av 117 hunder tatt blindt, CT-guidet, eller med rhinoscopi, men at gjentatte biopsier ofte var en nødvendighet for endelig diagnose. Det vil si at en enkelt biopsi, eller ett uttak ikke alltid gir ett sikkert svar, og kan derfor mistolkes.

Generell cancerbiologi

Seks kjente egenskaper vil kunne betegnes å være nødvendige for at en celle skal transformeres til en kreftcelle. (29)

- Selvindusert vekst ved å produsere vekstsignaler
- Insensitive til antivekst-signaler
- Evne til å unngå apoptose
- Grenseløs evne til replikasjon
- Evne til å inducere angiogenese
- Kapasitet til å infiltrere vev og metastasere

Disse egenskapene danner grunnlaget for hvordan en tumor vokser, hvilken form den får og hvordan den organiserer seg. Størrelse, form, og vevsorganisering gir opphav til kjennetegn som kan utnyttes når man skal klassifisere en tumor eller hevelse ved hjelp av CT. En tumor er en heterogen histopatologisk struktur. Det vil finnes variasjoner i hvilken cellepopulasjon som dominerer, graden av angiogenese, ekstravaskulær ekstracellulær matrix, og nekrose.

(30)

Angiogenese er karakteristisk for maligne tumorer. Disse tumorene har evne til å inducere nydannelse av blodkar og gjør at de kan skaffe sin egen blodforsyning. (29)

En tumor, særlig av aggressiv art, er rasktvoksende. Dette gjør at den har høy metabolisme og trenger mye næring og oksygen for å unngå nekrose. Dersom en tumor ikke kunne induert nydannelse av blodkar hadde den ikke nådd en størrelse på mer enn 1-2 mm i diameter. Når tumoren vokser for fort og blodtilførselen ikke er tilstrekkelig er det vanlig at den får ett nekrotisk område sentralt i tumoren, en såkalt «svulstnavle». Tumorceller produserer vekstfaktorer for å inducere angiogenese, som «vascular endothelial growth factor» (VEGF) som påvirker endotelceller i blodkar. De nye blodkarene som dannes inn til en tumorcelle skiller seg fra normale blodkar ved at de er mer permeable, mangler normal funksjon og normalt utseende og finnes på lokalisasjoner der man ikke forventer å se blodkar. (31)

Benign og malign tumor utviser ulike egenskaper. Benigne tumorer vokser ofte saktere og er velavgrensede med kapsel. Tumorene ekspanderer som regel utover og ødelegger sjeldnere nærliggende vev. Maligne tumorer vokser ofte raskere med angiogenese, er ikke velavgrenset, kan metastasere, og infiltrerer nærliggende vev. (29)

Ekstrakranielle tumorer

Maligne tumorer deles inn etter hvilket type vev de har opphav i. I hodet og halsområdet er karsinomer og sarkomer de to oftest forekommende gruppene (3), (32). Karsinomer har opphav i epitelialt vev. Epitelialt vev er vevet som bygger opp huden og dekker organer og interne kanaler som gastrointestinaltraktus og respirasjonstraktus (33). Sarkomer har opphav fra mesenchymalt vev. Mesenchymalt vev er binde- og støttevev som benvev, brusk, muskel, og fett (33).

Karsinomer

Plateepiteliskarsinom er en epitelial tumor som har ulike predileksjonssteder. Man ser oftest denne tumoren i munnhulen hos hund. Tumoren har et heterogent utseende som kan endres over tid. Den begynner ofte som en ulcerasjon og utvikler seg til en mer proliferativ opphøyd tumor etter hvert som den vokser. Tumoren har gjerne et betennelseslignende utseende og feildiagnostiseres ofte som inflammasjon av huden. Symptomer assosiert med denne tumoren varierer avhengig av lokalisasjonen til tumoren. Plateepiteliskarsinomer i nesehulen fører ofte til neseflod, nysing, og endret utseende. Orale plateepiteliskarsinomer kan gi økt spyttproduksjon, anoreksi, oral blødning, løse tenner, halitosis, vekttap, og dysfagi. Forekomst varierer med geografisk lokalisasjon og er assosiert med eksponering for UV-stråler. Plateepiteliskarsinomer er ofte lokalt invasive, har varierende metastaserate, og prognosen er avhengig av lokalisasjon. Hunder er normalt mellom åtte til ni år når tumor påvises. Enkelte raser har økt forekomst, blant disse er Dalmatiner, Boxer, bull terrier, Norsk elghund, og Pointer. (34), (35)

Adenokarsinomer har opphav i epitelialt kjertelvev og utviser en kjertelformet vekst. De kan vokse i ulike strukturer som cystisk, papillært, eller tubulært. I området hode og hals kan adenokarsinom utgå fra ceruminøse kjertler i øre, kjertelvev i tredje øyelokk, spyttkjertel, og i nesehulen. Nasale adenokarsinomer er primære tumorer fra det respiratoriske epitelet som dekker turbinatene og septum. Metastaser ses sjelden, men dette er svært aggressive tumorer lokalt (36). Tidlig diagnostikk og behandling av disse tumorene er vanskelig da kliniske symptomer ikke forekommer før tumoren er svært fremskreden. De tidligste symptomene er svært lite spesifikke og pasienter kommer som regel ikke til veterinær før senere ut i forløpet. Vanlige symptomer på en nasal tumor er nysing, unilateral serøs utflod fra nese eller øye som senere blir mukopurulent, og deretter blodig (37). Etter hvert som tumor vokser og invaderer

lokalt kan mer alvorlige tegn som hevelser i ansiktet, exophthalmos og konjunktivitt ses. Nesefloden kan inneholde nekrotisk vev. Vanlige differensialdiagnoser for denne typen tumorer er kronisk rhinitt, fremmedlegeme i nesehulen, tannrotsabscess, eller infeksjoner. (36), (37)

Olfactory neuroblastoma, også kalt esthesioneuroblastom, er en malign sjelden tumor som utgår fra neuroepitel i mucosa olfactiva område nær silbenplaten («cribriform plate») (13). Tumoren sees som en slimhinnedekt hevelse og kan ligne makroskopisk på en polyp. Den vokser invasivt og kan enten bre seg rostralt inn i nesehulen, eller caudalt inn i kraniet, og kan dermed både regnes som en intrakranial tumor og en nesehule tumor (38). Symptomer vil variere ut fra tumorens lokalisasjon. De vanligste symptomene er neseblod og epistaksis, anoreksi, aggresjon, og CNS-dysfunksjon. Dette er en sjelden tumortype både hos menneske og hund (38), (39).

Sarkomer

Bløtvevssarkomer er en heterogen gruppe og består av tumorer som klassifiseres sammen på bakgrunn av et svært likt utseende og klinisk bilde. Sarkomer har opphav i mesenchymalt vev som muskel, fettvev, nevrovaskulært vev, og fibrøst vev. Bløtvevssarkomer består av fibrosarkomer, perifere nerveskjedetumorer, myxosarkomer, udifferensierte sarkomer, liposarkomer, rhabdomyosarkomer, og maligne fibrøse histiocytomer. Tumorer med hematopoetisk eller lymfoid opphav regnes ikke i denne gruppen. Bløtvevssarkomer karakteriseres av høy lokal aggressivitet og lavt til moderat metastaseseringspotensiale. Disse tumorene kan oppstå på en rekke lokalisasjoner, men hud og subkutant vev er vanligst å se. Karakteristika som er viktig for bløtvevssarkomer er at de har ofte en pseudokapsel og dårlig definerte marginer, de infiltrerer gjennom eller langs fascielag, og er lokalt invasive. God avgrensning av tumor er derfor vanskelig under diagnostikk, og det er vanskelig å vite om man har fjernet hele tumor ved kirurgisk behandling (40). Det er ikke uvanlig med lokalt residiv etter kirurgisk fjerning (41). De metastaserer sjelden til regionale lymfeknuter, men de spres hyppigst hematogent. Det kan være vanskelig å skille tumorer innad i denne gruppen fra hverandre da mange har histologisk mønster som overlapper. (41)

Fibrosarkom er en type bløtvevssarkom som har opphav i fibrocytter. Tumorene er ofte store og invaderer benvev og fordi de har så lange mikroskopiske ekstensjoner er de vanskelige å

fjerne med god margin (40). Selv om fibrosarkom ofte ser lavgradig ut på cytologiske prøver og sjeldent metastaserer blir den regnet som aggressiv på grunn av evnen til å invadere benvev. Ved undersøkelse av knokkelvev er det normalt osteolyse uten nydannelse av ben, hvilket er med i vurdering av tumor på ett CT-bilde. Denne type tumor sees typisk på unge til middelaldrende hunder og diagnostiseres gjennomsnittlig ved ca. syv år. Fibrosarkom som forekommer hos yngre individer er ofte av en mer aggressiv art. (36), (31)

Rundcelletumorer

Dette brukes som sekkebetegnelse på en gruppe maligne tumorer som hovedsakelig består av små udifferensierte celler med en økning i ratio mellom cellekjerne og cytoplasma. Disse tumorene kan ha opphav i mesenchymalt vev som mesenchymalt chondrosarkom, nevrogen vev som neuroblastom, eller hematolymfoid vev som lymfosarkom (42). En type rundcelletumor som forekommer hyppig i hodet og nakken er lymfomer (3). Lymfom eller lymfosarkom er en malign neoplasi som består av klonal proliferasjon av lymfoblaster. Denne tumoren forekommer blant annet i multisentrisk, kutan, og ekstranodal form. Kliniske symptomer varierer med form og lokalisasjon (16).

Melanomer

Dette er maligne neoplasier med opphav i melanocytter. Melanomer kan produsere melanin, men gjør ikke dette alltid. Det kan da være vanskeligere å korrekt klassifisere tumoren. Amelanotiske melanomer kan utgjøre opp til en tredjedel av alle melanomer hos hund. Melanom regnes i stor grad som den vanligste orale maligne tumoren hos hund og tall på forekomst ligger mellom 14,4% til 45,5% av alle orale tumorer. Oralt malignt melanom kan forekomme i alle deler av munnhulen, men vanligste lokalisasjon er gingival mukosa. Små raser og hunder med pigmentert oral mucosa har økt risiko for å utvikle denne tumoren. Utsatte raser er Puddel, Pekineser, Gordon Setter, Chow, Shar Pei, Cocker Spaniel, Golden Retriever, og Dachs. Gjennomsnittlig alder ved påvisning er 11,4 år. En studie (Todoroff et al. 1979) fant at hannhund var mer utsatt enn tisper (32). Dette er en svært lokalt aggressiv tumor. Lokal invasjon av benvev og metastasering til lokal lymfeknute og lunger skjer ofte. (43)

Benigne tumorer

Talgkjerteladenom er en benign tumor av talgkjertelene i huden. Disse feilklassifiseres ofte klinisk som vorter pga utseende. De ses oftest hos eldre til middelaldrende hunder, spesielt hos terriere, Cocker Spaniel, Dvergschnauzer, og Puddel. (44)

Polypp er en benign epitelial tumor som protraherer fra en slimhinne. En polypp kan også skape kliniske symptomer på grunnlag av lokalisasjon, og er en viktig differensialdiagnose for ukjente masser. Overflaten av en polypp kan være alt fra glatt, ulcerert, eller hemorragisk. Mikroskopisk har den en kjerne av godt vaskularisert stroma som inneholder inflammatoriske celler omgitt av et pseudostratifisert epitel. (45), (31)

Fibrom er en benign tumor som består av modne fibrocytter som produserer kollagen. Disse presenterer ofte som faste, intradermale, eller subkutane masser. De er godt avgrenset og størrelse varierer fra 1-5 cm. (46)

Histiocytter er en del av kroppens immunforsvar. Et kutant histiocytom er benign samling av histiocytter. Når tumoren vokser vil den ofte ulcerere og er utsatt for sekundære bakterielle infeksjoner. Tumoren forekommer hos yngre hunder, og ses oftest på dyr under seks års alder. Tumoren vokser svært hurtig i løpet av 1-4 uker. Den kan så spontant gå i regress og bli helt borte. (47)

Papillomer, ofte referert til som vorter, er vanlige hudtumorer. De har et blomkål-lignende utseende og er ofte vaskularisert. Forekomsten skyldes oftest infeksjon med canint papillomavirus. Det finnes flere ulike typer papillomer. Hos yngre dyr ser man ofte multiple tumorer og de forekommer gjerne på hodet, øyelokk, poter, og i munnhulen. Hos eldre dyr er tumorene ofte solitære og forekommer på hodet, poter, og kjønnsorganer. (48)

Epulis er en vanlig benign nydannelse som forekommer i munnhulen. Det er kategorisert tre ulike typer. Fibromatøs epulis har en rosa farge og en glatt overflate. Den kan henge i en stilk eller være en fast masse. Den kan se ut som fortykkelse av tannkjøttet nært tilknyttet tennene. Perifert odontogent fibrom (tidligere kalt ossifiserende epulis) ligner fibromatøs epulis, men denne har en osteidmatriks. Achantomatøs ameloblastom er en benign nydannelse, men den er lokalt aggressiv og invaderer ofte nærliggende benvev. Denne har et blomkållignende ulcerert utseende. Epulis forekommer oftere hos brachycephale raser og gjennomsnittlig alder

ved forekomst er syv år. En årsak til dette er lokalt traume som når tennene gnisser mot mucosa. (49)

Intrakraniale tumorer

En av de vanligste intrakraniale tumorene hos hund og menneske er meningiom. Tumoren har opphav i arachnoidea-delen av meningene, og ikke i cellene som bygger opp hjernen i seg selv. Symptomer oppstår når tumoren er blitt så stor at den trykker på hjernevevet.

Meningiomer er saktevoksende tumorer som oftest er benigne. Tumoren er vanligst å se hos hunder over syv års alder. De vanligste kliniske symptomene på intrakraniale meningiomer er endret bevissthetstilstand, anfall, og vestibulær dysfunksjon. (50)

Gliomer er tumorer som utgår fra gliaceller i sentralnervesystemet. De vanligste typene er astrocytomer som utgår fra astrocytter og oligodendrogliomer som utgår fra oligodendrocytter. Gliomer er vanlig å se hos brachycephale raser som Boxer, Boston terrier, og Fransk bulldog. Symptomer avhenger av lokalisasjon i hjernen. Nevrologiske symptomer kan inkludere atferdsandringer, skjev hodestilling, ataksi, og anfall. (51)

Choroid plexus-tumorer har opphav i epitelcellene i choroid plexus. Dette er cellene som produserer cerebrospinalvæsken. Tumorene er hovedsakelig benigne, og har oftest lokalisasjon i laterale, tredje, eller fjerde ventrikler. Hundene er oftest middelaldrende når tumor oppdages. Nevrologiske symptomer oppstår på grunn av økt produksjon av og/eller redusert drenering av cerebrospinalvæske. Symptomer inkluderer ataksi, sirkelgang, blindhet, og atferdsendringer. (52)

Aktuelle differensialdiagnoser til ekstrakraniale hode- halstumorer

Ved rhinitt og sinusitt vil man ofte se symptomer som nysing, reverserte nys, flytninger og epistaksis, asymmetri, og smerte ved palpasjon av nese og hodet. Disse symptomene ses også ofte ved nasale maligne neoplasier (16).

Abscesser er differensialdiagnoser for flere av de maligne neoplasiene i hodet og hals (16). En abscess vil ha en annen arkitektur enn en tumor. En septisk abscess er en abscess med tilstedeværelse av bakterier. Slike abscesser inneholder typisk nøytrofile celler blandet med celledetritus sentralt i abscessen. Dette detritus kan ha ulik konsistens fra serøs, mukøs, til kaseøs. Andre betennesceller som makrofager og ulikt antall av leukocytter kan også finnes her. Fibroblaster i ytterkanten av abscessen produserer fibrin som i samspill med ekstracellulær matriks-faktorer kan danne kapsel som skiller abscessen fra frisk vev. I begynnelsen er kapselen tynnvegget og fortsatt permeabel men om den blir stående blir den etter hvert tykkere. Ved både abscesser og tumorer vil det være inflammasjon tilstede som kan gjøre at tumorer feilaktig kan antas å være abscesser (16). En abscess kan ha septisk opprinnelse som følge av en infeksjon, men inflammasjon rundt et fremmedlegeme eller en tumor kan også føre til dannelse av en abscess. En tumor med mye inflammasjon i vevet rundt vil være responsiv på NSAIDs og ofte antibiotikum. En abscess vil kunne skilles fra en tumor ved at graden av inflammasjon ofte er større (31).

Spyttcyster oppstår som følge av en lekkasje av spytt. Årsaken til en slik lekkasje er ikke kjent, men en teori er at den kommer etter en traumatisk ruptur av spyttkjertelens utførselsgang. En spyttcyste har ikke en hinne av epitelceller rundt, men er ett hulrom som inneholder spytt. Etter en periode kan kroppen danne en kapsel rundt spyttvæsken for å skille spyttet fra nærliggende vev. (31)

Infeksjoner med *Aspergillus* spp. forekommer som regel i respirasjonstraktus hos hund. Soppen inhaleres og fanges i mucosa i nesehulen. Hos friske individer er det sjeldent at infeksjonen får fotfeste da agens fagocytteres av hvite blodceller som nøytrofile og makrofager (53). Individer som utvikler sykdom har mest sannsynlig en underliggende tilstand eller er høyeksponert for agens. Aspergillose gir sjelden nekrose av vomer eller ansiktsknokler, selv om linjene ved ben og bruskkann kan se noe ujevne ut (54). Derimot kan silbensplaten bli affisert ved langt fremskreden sykdom og turbinatene i nesehulen blir ofte destruert (53), (54).

CT brukt til utredning av humane og veterinære onkologiske pasienter

Bildedagnostikk ved utredning av onkologiske pasienter er svært utbredt og til stor nytte. Bildediagnostikken brukes initielt til å tentativt skille maligne og benigne prosesser, planlegge og kontrollere behandlingsplaner, og til å gi en prognose (55). CT med kontrast er vanlig

brukt til å oppdage primær sykdom. CT kan identifisere tumorer i hode og nakke basert på anatomisk distorsjon eller kontrastopptak. Tumorer har ofte et større kontrastopptak enn normale strukturer med unntak av mucosa, lymfeknuter, og blodkar. (55)

Sammenlignet med MR kan CT gi bedre spatial resolution- altså høyere antall pixler. En CT-studie kan gjøres raskere enn MR og vil dermed og redusere antallet artefakter skapt fordi pasienten beveger seg. CT er også bedre for å evaluere affeksjon av knokkel (56). Moderne multidetektor CT-teknologi lar oss kjøre studier med en tykkelse på mindre enn 1 mm per slice. CT studier kan rekonstrueres i både bløtvevs- og knokkelvinduer. Dette vil si at gråskalaen manipuleres gjennom verdiene fra skanningen. Dette vil endre utseende i bildet og ønskede strukturer kan gjøres lettere å se. Dermed kan man lett visualisere både bløtvev og benvev på dataene fra samme studie (56). For primærtumorer i f.eks. munnhulen kan CT med kontrast visualisere hvilke strukturer som er involvert og hvor tumor har infiltrert lokalt. For mange andre tumorer kan CT være svært nyttig for å lokalisere tumorer som har en dyp lokal infiltrasjon eller har infiltrert strukturer man ikke kommer til ved klinisk undersøkelse. Retrofaryngeale, mediastinale og paratrakeale lymfeknuter kan lett undersøkes på CT og en kan visualisere knokkelaffeksjon (56).

CT brukt til gradering

Gradering av neoplasi brukes for å beskrive hvor fremskreden kreften er og hva som er beste behandlingsplan. Denne beskrivelsen baserer seg på lokalisasjonen til primærtumoren og hvilke type celler den består av, størrelsen på primærtumor, om tumor har metastasert til lymfeknuter eller andre steder, antall metastaser, og hvor differensierte kreftcellene er. Hjelpemidler innen gradering av tumores er blant annet bildediagnostikk som f.eks CT, røntgen, og MR. TNM-systemet er det mest brukte systemet for gradering av tumorer. Dette systemet baserer seg på tre kategorier:

- Størrelse på primærtumor = T
- Grad av spredning til lymfeknuter = N
- Om det foreligger metastaser og grad av metastasering til andre deler av kroppen = M

Hver kategori gis en tallverdi som representerer størrelse eller tilstedeværelse av tumor. Jo høyere tallverdi, jo større tumor, og jo større sjanse for spredning. For primærtumor (T) kan man gi verdi 0 om primærtumor ikke kan finnes og X om den ikke kan måles. Videre gis

verdi fra 1-4 utifra størrelse og omfang av tumor. For lymfeknuter (N) kan man gi verdi 0 om ingen tumor oppdages i nærliggende lymfeknuter, X om lymfeknuter ikke kan vurderes, og verdi mellom 1-3 for å beskrive antall og lokalisasjon til lymfeknuter hvor tumorvev er oppdaget. For metastaser (M) har man verdiene 0 om man ikke oppdager metastaser, X om metastasene ikke kan vurderes, og 1 om man oppdager metastaser. For å bestemme tumorgrad ser en på TNM-verdi og gjerne spesifikke faktorer ut ifra hvilken type tumor det er. Ulike tumorer graderes ulikt og man kan derfor ikke sammenligne grad III av f.eks. adenokarsinomer og fibrosarkomer. (57)

CT brukt til planlegging av behandling

Kirurgi

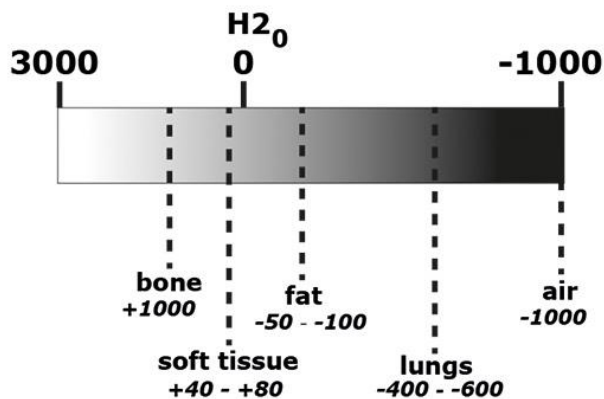
CT-skanning brukes for å visualisere tumor og vitale strukturer i området for tumor før kirurgisk behandling. Ved å ha kartlagt området ved hjelp av CT før kirurgi trenger ikke kirurgen å gå inn blindt. Man vet hvor de store blodkarene går, hvor utbredt tumoren er, og hvilke strukturer den involverer. Man får et tredimensjonalt bilde av tumor og kan studere den nøye lenge før man legger første snitt. (58)

Stråleterapi

Dosekalkulering og behandlingsplanlegging er segmenter innen stråleterapi. CT gjør det mulig å gjøre tredimensjonale dosekalkuleringer, noe som har ført til at dosedistribusjon har blitt mye mer nøyaktig og dosering er blitt optimalisert. Posisjonering av pasient har også blitt mer nøyaktig. Med CT kan man visualisere den geometriske posisjonen til tumor og friskt vev i pasienten. Dermed kan man finne best mulig dose-distribusjon i tumor samtidig som man unngår frisk vev. Per i dag er de fleste behandlingsplanlogaritmene utviklet spesifikt for CT ettersom dette var den første tredimensjonelle modaliteten og CT egner seg for prediksjon av megavoltstrålens vevseffekter. Ulemper til CT innenfor bruk i stråleterapi er per i dag suboptimal vevskontrast, mangel på funksjonell informasjon, og manglende evne til å visualisere små adskilte grupper med kreftceller. Den viktigste av disse er den manglende vevskontrasten. (58)

CT med kontrast

Hvor lett det er å skille de ulike vevstypene på CT-bilder avhenger av de ulike vevenes evne til å attenuere røntgenstrålene. Denne evnen måles i Hounsfield enheter (HU), og presenteres i CT-bildet som ulike nivåer på en gråskala.



Figur 8. Figuren viser hvordan Hounsfield verdier fordeler seg på en gråskala, og hvordan de ulike vevene vil se ut på et CT-/røntgenbilde. (59)

Vann er definert til å ha verdien 0 HU, mens luft har verdien -1000 HU. De fleste bløtvev har en verdi mellom 40 til 80 HU med unntak av det luftfylte lungevevet som ligger nærmere -1000 HU. Mineralisert vev og knokkel har en verdi rundt 1000 HU. Det er dermed relativt lett å skille knokkel, bløtvev, og luft fra hverandre. Det som derimot kan være mer utfordrende er å skille vev som har en verdi som skilles av 50-100 HU. For å forsterke forskjellen mellom vevene, eller gjøre en spesifikk vevstype tydeligere kan man bruke kontrast. Kontrastmediet utfører ulike oppgaver; øker sensitiviteten til CT og forenkler differensiering mellom ulike vevstyper, gir spesifikk biokjemisk informasjon om vevet man ser på, eller gir oss mulighet til å vurdere vevs- og organperfusjon. (60)

Dynamikk i kontrastfordeling

Etter intravenøs injeksjon vil kontrasten transporteres til høyre hjertekammer, gjennom pulmonalsirkulasjonen, til venstre hjertehalvdel og så fordeles ut i hele kroppen. Kontrasten fordeles raskt fra det vaskulære systemet og ut i vevene. Begrensning av kontrastfordeling bestemmes av to faktorer; blodflyten i sirkulasjonssystemet og diffusjonen av molekylerne i

mediet. Medier med små molekyler som jodinerne kontrastmidler vil hovedsakelig begrenses av sirkulasjonen. Ved bruk av slike medier vil organer med god blodforsyning som nyrer, milt, og lever vise sterkt kontrastopptak etter første runde gjennom sirkulasjonen. Etter hvert som kontrasten sirkulerer gjennom kroppen vil den tynnes ut med blod og filtreres over i urinen via nyrene. Jo lenger organer er fra det initiale injeksjonsstedet, jo sterkere vil uttynningen bli. Normalt vil en runde i sirkulasjonen ta ca. 14-40 sekunder.

Hvor godt bildekontrasten blir forsterket i CT-studier påvirkes av flere faktorer som kan fordeles i tre kategorier; pasientfaktorer, kontrastmedium, og selve CT-skanningen. Farmakokinetikken til kontrastmediet og kontrastforsterkning påvirkes kun av pasienten og egenskapene til mediet uavhengig av CT-teknikken. Hvordan man utfører CT-skanningen påvirker likevel bildekontrasten ved at dette avgjør om vi kan fange bildene på rett tidspunkt i forhold til når kontrasten vil gi best kontrastforsterkning. For å få diagnostiske bilder må man vite varigheten av skanningen. En lenger skanning-tid krever en lenger kontrastinjeksjon. Informasjon om skanning-tid påvirker varighet og rate på injeksjonen, og volum injisert. Varighet av skanningen varierer med type, modus, og hastighet på CT-maskinen. For å kunne visualisere målorgan ved maksimal kontrastforsterkning må bildeserien tas til rett intervall. Kjører man skanningen for tidlig med kort intervall, eller for sent med langt intervall vil man ikke få optimale bilder. Når man beregner kontrastfordeling i forhold til skanning-tid kan man bestemme når man skal kjøre maskinen for at skanningen havne midt over maksimal kontrastforsterkning. Intervallet mellom hver skanning kalkuleres i forhold til disse. Hvis varighet av skanningen endres, f.eks. om man erstatter maskinen med en raskere modell, må alle disse faktorene beregnes på nytt (61). Mønster i kontrastfordeling avhenger av mikrovaskulaturen i vevet, hva stroma består av, og hvilke celler som finnes i vevet (62).

Mønsteret kan brukes for å kjenne igjen patologi som f.eks. maligne tumorer hvor økt angiogenese har dannet nye blodkar som er mer permeable og mer kontrast kan lekke ut raskt.

(63). Man deler kontrastfordelingen inn i ulike faser etter hvor lang tid som har gått siden administreringen:

- Tidlig arteriell fase; 15-20 sekunder etter administrering. Nå er kontrasten fortsatt i arteriene og har ikke nådd ut til organer og bløtvev ennå.
- Sen arteriell fase; 35-40 sekunder etter administrering. Strukturer som får blodforsyning direkte fra arteriene vil nå ha optimal kontrastforsterkning, man kan se noe kontrast i portalvenen.

- Hepatisk fase; 70-80 sekunder etter administrering. Portalvenen har levert kontrast til leverparenkymet, og man kan se noe kontrast i levervenene.
- Nefrogen fase; 100 sekunder etter administrering. Hele nyrets parenkym inkludert medulla viser optimal kontrastforsterkning. Man kan her oppdage små karsinomer i nyrene.
- Sen fase; 6-10 minutter etter administrering. Fibrøst vev vil vise økt kontrastopptak i forhold til annet vev hvor kontrasten har blitt uttynnet. (64)

Utfordringer relatert til CT som diagnostisk modalitet

Generelt

Selv om både røntgen og CT baserer seg på ioniserende stråling for å lage bilder er det som nevnt tidligere forskjell i måten de fungerer. På et røntgenbilde vil strukturer havne over hverandre på bildet og det kan være vanskelig å vurdere akkurat hvor en struktur av interesse befinner seg. Bilder i flere plan vil kunne hjelpe, men vil ikke nødvendigvis alltid kunne gi et definitivt svar eller en nøyaktig posisjon. Ettersom CT-bilder tas i «slices» vil man kunne si med mye høyere sikkerhet hvor en struktur befinner seg. Dette gjør det også mulig å sette sammen en tredimesjonell figur. Ettersom bildene er datagenererte vil også gråskalaen som benyttes kunne bli vist på en bedre måte enn vanlige røntgenbilder. (65)

CT er mer sensitivt enn røntgen med tanke på osteolyse og osteoblast-aktivitet. Dette er typisk assosiert med neoplasi og gjør derfor CT til en ypperlig modalitet. På grunn av sin tredimensjonalitet er den da spesielt nyttig for å få informasjon om nesehule og sinus, orbita, ørekanaler, og skjelett-strukturer. (65)

Ved undersøkelse av bløtvevsmasser som f.eks bløtvevssarkomer egner CT seg godt og brukes for å undersøke kirurgiske muligheter og evt strålingsmuligheter. Stråling er ikke tilgjengelig i Norge per dags dato. Bruk av kontrast er essensielt for visualisering av marginene til tumoren. Dette er spesielt viktig ved infiltrative tumorer. (65)

CT er også en god modalitet å bruke til bilde-guidet biopsi av masser som ikke kan sees tydelig på ultralyd. Dette er spesielt aktuelt i områder som thorax, hjernen, ryggraden, og ved skjelett-lesjoner. (65)

Ved hjelp av kontrast kan CT effektivt benyttes til å vise vaskulær invasjon i en tumor, og kan også avbilde vaskulær tilgang til tumorene. Dette er av interesse i forkant av kirurgisk eller medisinsk intervensjon. CT med kontrast gir også økt sjans for å oppdage små tumorer, f.eks insulinomer, og kan til en viss grad forutsi hvor aggressiv en tumor er. (65)

Nasale tumorer

Når lesjoner i nesehulen er langt fremkommet vil dette som regel gi karakteristiske forandringer radiografisk. Disse er oftest lokalisert sentralt i den midtre tredjedel av nesehulen. Slike lesjoner resulterer oftest i destruksjon av turbinatene og disse erstattes deretter med bløtvevsopasitet på bildene. Det kan derimot være vanskelig å differensiere mellom nasale tumorer og destruktiv rhinitt i tidlige stadier. Større tumorer kan fylle hele den affiserte nesehulen og i noen tilfeller strekke seg forbi midtlinjen og over til den andre siden, en såkalt «space occupying lesion». Nydannelser i frontale sinus fører som regel til forøket opasitet radiografisk og er en god indikasjon på nydannelser i dette området. Årsaken til at det blir forøket opasitet er som regel forårsaket av sekret fra sinus som er innesperret av tumorvevet. (65)

Frontale og kraniale tumorer

Ved frontale og kraniale tumorer vil den ytre komponenten av tumoren oftest kunne sees som osteolyse, ustrukturert ny benvekst, og bløtvevshevelse. Utbredelsen av tumoren innover kan ofte lett sees på CT og MR. (65)

Orale tumorer

Tumorer i maxilla og mandibel vil som regel være ganske lette å se klinisk, noe som vil gjøre det lettere å vite hvilket område man skal fokusere på med bildediagnostikk. Slike tumorer gir oftest osteolyse, men kan være subtile og er derfor ikke alltid lette å se. (65)

Intrakraniale tumorer

CT og MR er som regel en ypperlig modalitet for å undersøke intrakraniale tumorer. En masse kan som regel enkelt sees ved bruk av kontrast. Enkelte tumorer kan sees uten hjelp av kontrast, men dette avhenger av størrelsen på lesjonene. MR gir som regel bedre bløtvevsdetaljer enn CT, mens CT er ekstremt følsom for små benforandringer og kalsifiseringsforandringer. Det er ikke nødvendigvis alltid lett å gi en spesifikk histologisk diagnose ved hjernetumorer, men forandringene er som regel tydelige nok til å gi en

uspesifikk diagnose som f.eks. gliom, meningiom, choroid plexus-tumorer, og hypofysære tumorer. Tumorer som har oppstått utenfor hjernen, men som infiltrerer eller komprimerer hjernevev, kan som regel også sees relativt enkelt på CT. (65)

Samarbeidsprosjekt human- og veterinærmedisin

Samarbeidsprosjektet mellom NMBU smådyrsklinikken, institutt for sports- og familiedyrmedisin (SportFaMed) og NMBU Fakultet for realfag og teknologi (RealTek) ser på pasientdata for onkologiske pasienter, både fra hunder ved SportFaMed og humane pasienter ved Oslo universitetssykehus. Dataene fra NMBU inneholder både pre- og postkontrast CT-bilder, histopatologiske funn, og oppfølgende pasientinformasjon. Arbeidet fokuseres mot osteosarkomer, hode- og halstumorer. Humane svulster deler flere biologiske egenskaper med tumorer som oppstår spontant hos hund, akkurat som svulstene vi introduserer i forsøksdyr som mus. Disse likhetene ser man innen vekstraten til tumor, behandlingsrespons, og genekspressjon. Studien benytter seg av komparative medisin og sammenligner sykdomsforløpet og behandlingsutfall i mennesker og hund med samme tumortype (66). Målet med prosjektet er å utvikle prediktive modeller basert på maskinlærings-algoritmer som kan bruke informasjon fra radiologibildene sammen med de histopatologiske prøvene via multivariat bildeanalyse til å forutsi sykdomsaggressivitet og behandlingsutfall. Tredimensjonelle avbildningsmetoder som CT, MR, og PET brukes for utredning og behandling av onkologiske pasienter. I disse bildene vil det finnes mye informasjon som ikke er tilgjengelig kun ved manuell avlesning. Et eksempel på hvordan maskinlæring kan brukes, er innen radionomics (67). Radiomics analyserer egenskaper som volum, intensitet, form eller tekstur for å finne bildebaserte markører. Disse markørene kan så brukes for å predikere prognose og behandlingsrespons (67). Det jobbes med å programmere et program som automatisk skal tegne inn tumor (17). Inntegning av tumor tar lang tid, og nøyaktighet kan variere mye mellom personell. Nøyaktig inntegning av tumor er viktig for stråleterapi og må derfor være så presis som mulig. Et program som kan gjøre denne jobben raskt med lav usikkerhet og variasjon vil gjøre stråleterapien mer effektiv og nøyaktig. Programmet bruker en maskinlæringsmodell som bruker radiomics for å avgjøre hvilke området som inneholder kreftvev (67).

Maskinlæring er en egen gren av kunstig intelligens. Dette er teknikker som gjør at datamaskiner blir i stand til å bruke store mengder data til å få «erfaring» nok til å ta

avgjørelser. Dette innebærer å lage selvlærende algoritmer som lærer seg å ta avgjørelser selv istedenfor å eksplisitt bli programmert til hva den skal gjøre. Ved hjelp av disse algoritmene kan datamaskinen selv utvikle analysemodeller og trekke ut mønster fra svært store datamengder. Eksempler på maskinlæring er når programmer lærer seg å finne kunder med samme preferanser (klustering), eller identifisere bilder som inneholder de samme elementene (mønstergjenkjenning). (68), (17)

Radiomics handler om å konvertere digitale bilder til høydimensjonale data. Ved å konvertere bildene til data kan de kjøres gjennom en kvalitativ analyse, og man kan få frem mye skjult informasjon. I denne studien brukes radiomics til å undersøke egenskaper til svulster ved å se på intensitetsverdier, volum, teksturer, og form. Når man kjenner disse egenskapene kan de brukes som data i en maskinlærings-algoritme til å klassifisere prognose og trolig behandlingsutfall. (67)

Begrensninger og generaliserbarhet

Studiepopulasjonen blir i dette tilfellet hunder med patologi i hode- eller halsområdet som har tatt CT ved NMBU Smådyrklubben i perioden 2004-2019, og det kan argumenteres for at dette utvalget ikke er representativt for populasjonen for øvrig. Siden det er kun dyr ved NMBU Smådyrklubben som er inkludert vil det kun gjelde bilder tatt av en maskin samt avlest av samme personell. Det vil da være åpning for at konklusjon og resultat ville vært annerledes dersom resultater fra andre databaser hadde blitt inkludert. (18)

Seleksjonsfeil: Utvalget består av pasienter der endelig diagnose er stilt. Dette var tilfelle hos 119 av 1304 CT-kasus og resultatene er basert på disse. Dersom flere hunder hadde fått en endelig diagnose kunne resultatet blitt annerledes. (18)

Tolkningsfeil: Avleser kan ha lest av CT-bildene feilaktig og kommet til feil konklusjon til tross for at CT-bildene er diagnostiske. Samtidig er radiologirapportene samt obduksjons- eller cytologirapportene skrevet av ulike individer. Da er det mulig at rapportene er korrekte men at leseren feiltolker rapportene og setter dem inn i gal kategori. Dette kan medføre under- eller overrepresentasjon av samsvar eller ikke-samsvar mellom CT-diagnose og endelig diagnose. (18)

Konklusjon

I denne studien hadde vi en statistisk signifikant overvekt av hannhunder i forhold til tisper. Hunder over 7 år, og hunder mellom 20-40 kg var overrepresentert. Vi har ikke funnet at noen enkeltgrupper, verken innenfor kjønn, alder, eller vekt hadde noen statistisk signifikant sammenheng med malignitet basert på endelig diagnose. For å undersøke hvor god CT er som diagnostisk modalitet for å skille malign- og benign diagnose har vi regnet ut sensitivitet og spesifisitet. Sensitiviteten for at malign diagnose ble beregnet til 86%, og spesifisiteten ble beregnet til 91%. Dette vil si at CT var mer nøyaktig til å diagnostisere benigne diagnoser enn maligne diagnoser. Hund er et godt modelldyr da de får de mange av de samme tumorene som mennesker, de lever i det samme miljøet som mennesker, og har spontan utvikling av tumor. I tillegg har veterinærmedisinen kommet så langt at man kan sammenligne diagnostikk av både humane onkologipasienter og hunder. Informasjonsinnhenting i dette prosjektet blir viktig i det videre arbeidet med maskinlæring, da CT-serier og sykdomsdata vil brukes til å teste dataprogrammene på datasett som enda ikke er brukt til opplæring.

Takk til bidragsyttere

Vi ønsker å takke vår veileder Hege Kippenes Skogmo for god oppfølging og tilbakemeldinger under skriveprosessen. Vi vil også takke Aurora Rosvoll Grøndahl for informasjon om RealTek-prosjektet, patologene Arild Espenes og Gjermund Gunnes for hjelp med karakterisering av diagnoser og tilgang i Norsk Kreftregister, epidemiologene Eystein Skjerve og Ingrid Toftaker for hjelp med statistikk, og Nina Hansen i Norsk Kennel Klubb – samt deres IT-avdeling for tilgang i deres hunderegister. Vi vil også takke venner og familie, Bjørn Fuglem og Kevin Sollid Hermansen for støtte under skriveprosessen, moralsk støtte, og korrekturlesing.

Summary

Title: Potential Oncology Patients Examined with CT at NMBUs Small Animal Clinic – in the time span 2004-2019.

Authors: Andrea Knudsen Bye, Jenny Amundsen Dahle, Elisabet Rønneberg Nilsen

Supervisor: Hege Kippenes Skogmo, Institutt for sports- og familiedyrmedisin.

Head and neck tumors is a group of neoplastic diseases with potentially serious consequences and is common among dogs. In humans this group represents approximately 3% of all neoplastic occurrences and share many similarities with neoplasia in dogs. By examining dogs with similar conditions, we can learn a lot about neoplasia in humans by applying the principles of comparative medicine. Computed tomography (CT) is a diagnostic device which is widely used within the health care system. By simply continuing today's common practices when using CT, we are potentially missing out of a lot of valuable information. RealTek at NMBU Ås is currently working on a project to improve the usage of CT-images when diagnosing and treating neoplasia in humans. This study is a part of that project.

This is a retrospective study of patients presenting in the small animal clinic at NMBU with pathologic features in the head and neck area suspected to be of neoplastic origin. We have examined all cases that meet our criteria and studied how commonly benign- and cancerous tumors occur. A total of 119 patients met these criteria and were divided into groups depending on them being cancerous tumors, benign tumors, and non-neoplastic lesions. Information, such as sex, age, and weight were also registered. Lastly, we looked at how often the diagnosis given after a CT study was correct compared to histopathological, culture and cytological examinations. We also examined if certain diagnoses were more difficult to correctly ascertain by using CT.

Referanser

1. Matthew SJDaB, B PTRS. Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. *Philosophical transactions B*. 2015;Volume 370(Issue 1673).
2. Schiffman JD, Breen aM. Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. *Philosophical transactions - biological sciences* 2015;Volume 370(Issue 1673).
3. Brønden LB, Eriksen T, Kristensen AT. Oral malignant melanomas and other head and neck neoplasms in Danish dogs - data from the Danish Veterinary Cancer Registry. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2009;51(1):54.

4. V. J. Adams KME, J. Sampson, J. L. N. Wood. Methods and mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK. *JSAP*. 2010;Volume51(Issue10).
5. Jennie L.Rowell DOM, Carlos E.Alvarez. Dog models of naturally occurring cancer. *Trends in molecular medicine*. July 2011;Volume 17(Issue 7).
6. O. A. Gardena SWV, N. J. Masonab, J. A. Perrya. Companion animals in comparative oncology: One Medicine in action. *The Veterinary Journal* 2018;Volume 240(October 2018): Pages 6-13.
7. Athanassios Argiris MVK, David Raben, Robert L. Ferris. Head and neck cancer. *The Lancet*. 2008;Volume 371(Issue 9625).
8. Fitzmaurice C, Allen, C., Barber, R. M., Barregard, L., Bhutta, Z. A., Brenner, H., Fleming, T. . Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncology*. 2017; 3:524–48. .
9. Jemal A, Siegel, R., Xu, J., & Ward, E. Cancer statistics, 2010. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2010;60: 277–300.
10. DeAngelis LM. Brain Tumors. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(2):114-23.
11. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer*. 2008;113(7 Suppl):1953-68.
12. Cancer in Norway 2017 [Internet]. 2017 [cited 13.09.19].
13. K. Brosinski DJ, A. Polkinghorne, W. Von Bomhard, W. Schmahl. Olfactory Neuroblastoma in Dogs and Cats – a Histological and Immunohistochemical Analysis. *Journal of Comparative Pathology*. 2012;Volume 146(Issues 2–3):Pages 152-9.
14. Snyder J. M. SFS, Van Winkle T. J., . Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986–2003). *Massicotte C J Vet Intern Med* 20: 669–675. 2006.
15. N. KJ. Contemporary Issues in Small Animal Practice: Neurologic Disorders. Central nervous system neoplasia. 1 ed1986. p. 79–108.
16. Larry P. Tilley FWKSJ. *Blackwell's five-minute veterinary consult: Canine and feline*. Sixth edition ed: Wiley Blackwell; 2016.
17. Aurora R. Gøndahl SK, Nattijs Elschot, Tone F. Bathen, Rune Sundset, Ingrid S. Knudsen, Cecilia M. Futsæther. Maskinlæring og medisinske bilder for bedre diagnostikk og persontilpasset kreftbehandling. *HMT*. 2018(5).

18. Arild Bjørndal DH. Statistikk for helse- og sosialfagene. 2. utgave ed: Gyldendal; 2014.
19. Hoffman HT KL, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. In: Department of Otolaryngology--Head and Neck Surgery UoIHaC, Iowa City, USA., editor. 1998.
20. Dr. Suresh Babu DGS, Dr. Naveen Kumar Jain, DR. Sagneetha Shivaji. . Achantomatous ameloblastoma mimicking peripheral Ossifying fibroma; A case report. . IOSR-JDMS. 2017;16(8):87-9.
21. Harvey. . Veterinary dentistry. 1st edition ed: W. B. Saunders; 1985. p. s. 79-80.
22. Klubb NK. Antall registrerte hunder totalt og fordelt på hannhund/tispe pr år og pr rase. In: NKK, editor. 1884-2018.
23. Wallis LJ, Szabó D, Erdélyi-Belle B, Kubinyi E. Demographic Change Across the Lifespan of Pet Dogs and Their Impact on Health Status. *Front Vet Sci*. 2018;5:200-.
24. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014;5:4006-.
25. Hatt M, Tixier F, Pierce L, Kinahan PE, Le Rest CC, Visvikis D. Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present... any future? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(1):151-65.
26. Liang Z-G, Tan HQ, Zhang F, Rui Tan LK, Lin L, Lenkowicz J, et al. Comparison of radiomics tools for image analyses and clinical prediction in nasopharyngeal carcinoma. *The British Journal of Radiology*. 2019;92(1102):20190271.
27. Chalkidou A, O'Doherty MJ, Marsden PK. False Discovery Rates in PET and CT Studies with Texture Features: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124165-e.
28. B. J. Harris BNL, J. M. Dobson, M. E. Herrtage. Diagnostic accuracy of three biopsy techniques in 117 dogs with intra-nasal neoplasia. *JSAP*. 2014;55(4).
29. Withrow V. Withrow & MacEen`s Small Animal Oncology: Elsevier; 2013.
30. Davnall F, Yip CSP, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights into Imaging*. 2012;3(6):573-89.
31. McGavin Z. Pathologic Basis of Veterinary Disease. 5 ed: Elsevier; 2012.
32. Todoroff R.J. BRS. Oral and pharyngeal neoplasia in the dog: A retrospective survey of 361 cases. *J Am Vet Med Assoc*. 1979;175:567-71.

33. Cancer Classification | SEER Training: National Cancer Institute; 2019 [updated 21.05.19. Available from: <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/classification.html>.
34. Willcox JL, Marks SL, Ueda Y, Skorupski KA. Clinical features and outcome of dermal squamous cell carcinoma in 193 dogs (1987-2017). *Veterinary and Comparative Oncology*. 2019;17(2):130-8.
35. Julie Webb RB, Holly Brown, Bruce LeRoy, Carrie Kosarek. Squamous Cell Carcinoma. *Oncology*. 2009;31(3).
36. Lascelles JMDDX. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. 2 ed: Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2013.
37. Lisa E. Tuttle RLG. Nasal Adenocarcinoma in the Canine 1985; 47(1).
38. WHO. Pathology and Genetics L. Barnes JWE, P. Reichart, D. Sidransky, editor: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 2005.
39. Molly E. Church SMV, Amy C. Durham, Kevin D. Woolard. Clinical outcomes, ultrastructure and immunohistochemical features of canine high-grade olfactory neuroblastoma. *Veterinary and comparative oncology* [Internet]. 13.09.19.
40. Johnston KMTSA. *Veterinary Surgery: Small Animal*. 1st ed: Elsevier; 2012.
41. Julius M. Liptak LJF. Soft Tissue Sarcomas. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (Fifth Edition)*2013. p. 356-80.
42. Sharma S, Kamala R, Nair D, Ragavendra TR, Mhatre S, Sabharwal R, et al. Round Cell Tumors: Classification and Immunohistochemistry. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2017;38(3):349-53.
43. Nishiya AT, Massoco CO, Felizzola CR, Perlmann E, Batschinski K, Tedardi MV, et al. Comparative Aspects of Canine Melanoma. *Vet Sci*. 2016;3(1):7.
44. G. Vani MS, J. Devaratnam K. Sudarshan Reddy. SURGICAL EXCISION OF SEBACEOUS ADENOMA IN A DOG. *International Journal of Science, Engineering and Technology Research (IJSETR)* 2016;5(12).
45. Nasopharyngeal Polyps: American college of veterinary surgeons; [updated 10.09.19. Available from: <https://www.acvs.org/small-animal/nasopharyngeal-polyps>.
46. Sidhartha Sankar Behera JD, Sadananda Nayak, Monalisa Behera, Soumyaranjan Pati and Susen Kumar Panda. CUTANEOUS FIBROMA AND ITS SURGICAL MANAGEMENT IN A DOG. *Indian Journal of Canine Practice*. 2014;6 (2).
47. Rest J. Cutaneous Histiocytoma in Dogs: VCA Hospital; [
48. David M. Vail SJW. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* 4ed2007.

49. Lundgren B. Epulis Tumor in Dogs' Mouths Veterinary partner, vin.com [updated 11/11/2013; cited 2019 05.09.19]. Available from: <https://veterinarypartner.vin.com/default.aspx?pid=19239&catId=102898&id=6017279>.
50. Luca Motta MTM, Geoffrey, C. Skerritt. Canine and feline intracranial meningiomas: An updated review The Veterinary Journal. 2012;192(2):153-65.
51. Nakamoto Y, Fukunaga D, Uchida K, Mori T, Kishimoto T, Ozawa T. Anaplastic oligodendroglioma with leptomeningeal dissemination in a french bulldog. J Vet Med Sci. 2018;80(10):1590-5.
52. Oura TJ, Early PJ, Jennings SH, Lewis MJ, Tobias JR, Thrall DE. Canine Choroid Plexus Tumor with Intracranial Dissemination Presenting as Multiple Cystic Lesions. Case Reports in Veterinary Medicine. 2013;2013:4.
53. A.P. Davidson SPD, E.C.Hawkins, M.R.Lappin, R. Scott-Moncrieff, S.M. Taylor, W.A. Ware, P.J Watson, J.L. Westropp, M.D. Willard Small Animal Internal Medicin. 5 ed: Elsevier; 2014.
54. Belda B. PN, Mathews K.G. . Sinusal aspergillosis: Outcome after topical treatment in dogs with cribriform plate lysis. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2018.
55. Lewis-Jones H, Colley S, Gibson D. Imaging in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016;130(S2):S28-S31.
56. Colin S Poon KMS. Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer Uptodate [updated 01.03.19; cited 2019 10.09.19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-diagnosis-and-staging-of-head-and-neck-cancer>.
57. Cancer Staging National cancer institute2015 [cited 2019 06.09.19]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>.
58. Pereira GC, Traugher M, Muzic RF. The Role of Imaging in Radiation Therapy Planning: Past, Present, and Future. BioMed Research International. 2014;2014:9.
59. [startradiology.com/](http://www.startradiology.com/). Hounsfield unit (HU) scale. <http://www.startradiology.com/internships/neurology/brain/ct-brain-hemorrhage/>.
60. Lusic H, Grinstaff MW. X-ray-computed tomography contrast agents. Chem Rev. 2013;113(3):1641-66.
61. Bae KT. Intravenous Contrast Medium Administration and Scan Timing at CT: Considerations and Approaches rsna.org: Radiological society of North America; 2010 [cited 2019 06.09.19]. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.10090908>.
62. Kim T-Y LY. Contrast-enhanced Multi-detector CT Examination of Parotid Gland Tumors: Determination of the Most Helpful Scanning Delay for Predicting Histologic Subtypes2019.

63. Daniel J Bell AKR. Contrast enhancement 2019 4.10.19 [cited 2019 4.10.19]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/contrast-enhancement>.
64. Smithuis R. CT contrast injection and protocols Radiology Assistant: Radiology department of the Rijnland Hospital in Leiderdorp, the Netherlands; [cited 2019 09.09.19]. Available from: <http://www.radiologyassistant.nl/en/p52c04470dbd5c/ct-contrast-injection-and-protocols.html>.
65. Jane M. Dobson BDXL. BSAVA manual of canine and feline oncology 2003.
66. K Hansen CK. Spontaneous and genetically engineered animal models; use in preclinical cancer drug development. Eur J Cancer: 40. 2004;848(80).
67. Robert J. Gillies PEKoHH. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. Radiology. 2016;278(2).
68. Maskinlæring pwc Norge 2018 [updated 13.09.19. Available from: <https://www.pwc.no/no/teknologi-omstilling/digitalisering-pa-1-2-3/maskinlaering.html>.

Vedlegg

Registreringskjema

Utskrift av databasen



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Postboks 5003
NO-1432 Ås
67 23 00 00
www.nmbu.no