

REZUMAT

Teza de doctorat intitulată „Investigații morfoclinice și imagistice privind procesele tumorale mamare și intraabdominale, precum și a unor metastaze pulmonare la pisică” a avut ca motivație studiul proceselor neoplazice mamare la pisică, precum și procesele neoplazice aferente acestora. Caracterul de originalitate al acestei lucrări este conferit de modul de abordare și de organizare a designului cercetării privind aspectele clinice și imagistice ale tumorilor mamare la pacienți din specia felină, precum și de analiza microscopică efectuată acestor procese neoplazice complexe și metastazelor lor.

Tema tezei de doctorat este una descriptivă și vizează stabilirea unui protocol de diagnostic clinico-imagistic bazat pe metode moderne, în stadii cât mai timpurii ale bolii. Pe de o parte scopul cercetării este de a actualiza, analiza și aplica datele din literatura de domeniu, cu evidențierea importanței examenului clinico-imagistic și a celui complementar paraclinic în stabilirea unui diagnostic de certitudine și a unui prognostic, în vederea implementării ulterioare a unor măsuri terapeutice potrivite.

Teza cuprinde 182 pagini și este alcătuită din două părți, partea generală și partea de cercetări proprii, cuprinzând în total opt capitole. Prima parte reprezintă studiul bibliografic al tematicii fiind sistematizat în 3 capitole, iar a doua parte cuprinde cercetările proprii în vederea diagnosticului clinico-imagistic și de laborator al formațiunilor neoplazice la pisică, fiind structurată pe 5 capitole. Rezultatele obținute sunt susținute prin 117 de figuri, 27 de grafice și 4 tabele.

Capitolul 1, intitulat „*Morfopatogeneza proceselor tumorale mamare și abdominale la pisică*” aduce date sintetice despre modul dezvoltării cancerose, despre trecerea de la o celulă normală cu creștere controlată, la una neoplazică, prezentând factorii și mecanismele care stau la baza acestor transformări patologice necontrolate.

Capitolul 2, denumit „*Metastazarea proceselor tumorale la pisică*”, aduce în discuție datele din literatură cu privire la procesul de metastazare tumorală, un proces biologic complex de extindere în afara tumorii primare maligne, etapizat, începând cu desprinderea de la locul primar a unei celule cancerose, cu pătrunderea activă sau pasivă prin structurile anatomo-histologice adiacente și continuând cu diseminarea la distanță în alte țesuturi sau organe.

Capitolul 3 al tezei – „*Tehnici de diagnostic ale proceselor tumorale mamare și abdominale la pisică*” descrie date actualizate privind tehnicile imagistice aplicate în prezent în practica și cercetarea veterinară, precum și date sintetice despre diagnosticul afecțiunilor tumorale mamare și abdominale. Structura capitolului se bazează pe redarea aspectelor de examinare imagistică a fiecărui organ în parte, punctându-se aspectele particulare ale examenului radiologic, ecografic sau tehnicii computer-tomografice precum și aspecte de diagnostic anatomopatologic, respectiv histologic și electronomicoscopic.

Partea a doua a tezei, intitulată „*Cercetări proprii*” este structurată pe patru capitole, în care sunt prezentate și discutate rezultatele cercetărilor efectuate pe

parcursul celor patru ani de doctorat. Aceasta debutează cu **capitolul 4** care descrie scopul și obiectivele cercetărilor, alături de ipoteza de lucru. Scopul cercetărilor este reprezentat de diagnosticul precoce al proceselor neoplazice la pacienții felini prin coroborarea datelor clinico-imagistice cu cele paraclinice, histopatologice și electronmicroscopice.

Obiectivele principale ale studiilor întreprinse s-au desfășurat temporal, fiind îndeplinite prin activități de cercetare specifice:

- Realizarea tehnicilor de examinare clinică și imagistică, cât mai complet, sistematic, pe baza unei fișe de examinare și prin reevaluarea periodică a pacienților.
- Prelevarea de probe citologice și morfopatologice pentru stabilirea unui diagnostic de certitudine.
- Utilizarea unor tehnici specifice de diagnostic precum microscopia electronică.
- Interpretarea statistică a rezultatelor obținute.
- Evaluarea caracteristicilor leziunilor tumorale inclusiv aprecierea factorilor etiologici, tipologici și evolutivi, în vederea stabilirii prognosticului.
- Analiza rezultatelor proprii, analize comparative și obținerea unor concluzii pertinente.

Capitolul 5 al tezei are titlul de „*Material și Metode*” și descrie cadrul instituțional de realizare a cercetării doctorale precum și materialul biologic și metodele clinice, imagistice și microscopice utilizate. Studiul doctoral s-a realizat pe o perioadă de patru ani, în cadrul a trei unități veterinare, prin colaborarea cu mai mulți specialiști în domeniu: Facultatea de Medicină Veterinară din Iași, Facultatea de Medicină Veterinară Cluj-Napoca și Facultatea de Medicină Veterinară Cordoba, Spania,

Subcapitolul 5.1 – „*Material Biologic*,” consemnează date statistice despre pacienții luați în studiu. În perioada octombrie 2012 – august 2016, au fost examinați 76 de pacienți felini, cu greutate cuprinsă între 2 kg și 5,2 kg. Dintre aceștia, 72 de pacienți au fost femele, cu o pondere de 94,45%, și 4 pacienți au fost masculi, reprezentând 5,55% (grafic 5.1.1), cu vârste cuprinse între 7 și 20 de ani. Din punct de vedere al categoriei de vârstă, în grupul adulți (7-10 ani) sunt incluși 16 pacienți (21,05%), în categoria seniori (11-14 ani) sunt incluși 46 de pacienți (60,53%), iar în grupul geriatrici (15 ani +) sunt incluși 14 pacienți (18,42%).

Subcapitolul 5.2 – „*Metode de lucru*” descrie modul de examinare al cazurilor cercetate. Pacienții felini au fost evaluați din punct de vedere clinic și imagistic, iar la unii dintre ei s-au realizat, după caz, și alte metode paraclinice pentru completarea unui diagnostic cât mai precis. Dintre metodele suplimentare utilizate se menționează examenul citologic, examenul necropsic, examenul histopatologic și electronmicroscopic și uneori cel sanguin.

Examenul clinic s-a realizat în același mod la toți pacienții, pe baza unei fișe semnaletice, cuprinzând o anamneză cât mai completă. S-a identificat și înregistrat fiecare animal după nume, sex, vârstă, greutate, status reproductiv semne clinice și antecedente medicale, acolo unde aceste aspecte au fost cunoscute.

Examenul radiologic s-a realizat în conformitate cu tehnicile cunoscute din literatura de specialitate, respectiv prin realizarea de imagini în incidențe laterale și

ventro dorsale, conform protocolului de specialitate, acolo unde starea fiziologică a animalului a permis acest lucru. Din cele 76 de cazuri înregistrate, doar la trei dintre acestea examenul radiologic nu a putut fi realizat. Radiografiile efectuate au fost examinate din punct de vedere obiectiv, urmărindu-se aspectul imagistic al formațiunilor suspect tumorale mamare, aspectul imagistic abdominal și al organelor interne și prezența altor formațiuni și eventuale metastaze.

Acolo unde au existat suspiciuni neoplazice abdominale și a fost posibil, s-a realizat ulterior un examen imagistic ultrasonografic, pentru o completare și o mai bună vizualizare a structurii organelor interne abdominale.

Examinarea computer tomografică s-a realizat doar la patru pacienți, în conformitate cu tehnicile descrise în literatura de specialitate. În aceste cazuri, s-a apelat la tehnica computer-tomografică deoarece suspiciunea existenței unor procese tumorale nu a fost confirmată prin celelalte examene imagistice ca cel radiologic și cel ecografic.

Probele anatomopatologice au fost obținute atât pe animalul viu prin puncție cu ac fin, sau prin intervenții chirurgicale, cât și prin examen necropsic, prin prelevări de la cadavre, acesta fiind urmat de tehnica examinării microscopice.

Capitolul 6 al tezei numit „*Rezultate și discuții*” debutează cu subcapitolul 6.1 – „Procese tumorale mamare diagnosticate” care prezintă diagnosticul tumorilor mamare la pisicile luate în studiu, din punct de vedere clinico-imagistic și al stadializării conform sistemului TNM (Tumoare-Linfonod-Metastază).

Un număr de 70 de pacienți felini au fost diagnosticați clinico-imagistic cu formațiuni neoplazice mamare, dintre care 68 femele, reprezentând 97,14% și 2 masculi, reprezentând 2,86%, cu vârste cuprinse între 7 și 20 de ani, aparținând raselor Europeană, Birmaneză, Siameză, Persană, Albastru de Rusia și Metiși.

Pacienții au fost examinați din punct de vedere clinic, pe baza datelor semnaletice și a anamnezei. A fost realizată o examinare atentă și riguroasă a tuturor perechilor de glande mamare. Stadializarea clinică și clasificarea histologică a formațiunilor maligne la pacienții felini s-a realizează similar cu cea de la specia canină, folosind modificări ale sistemului original publicat de Owens (Owens L: *Classification of tumors in domestic animals*, Geneva, 1980, World Health Organization). În sistemul modificat, stadiul avansează de la **I** la **II**, la **III**, pe măsură ce dimensiunea crește de la mai mic de 2 cm, la între 2 cm și 3 cm, și mai mare de 3 cm. Stadiul III al bolii include tumori T1 sau T2, concomitent cu metastaze ale nodulilor limfatici, iar tumorile T3 nu este obligatoriu să includă metastaze limfonodale. Stadiul IV al bolii este reprezentat de orice tumoră, cu orice metastază de nodul limfatic, și cu metastaze la distanță.

Examenul radiologic s-a realizat la 68 dintre cei 70 de pacienți felini diagnosticați clinic cu formațiuni neoplazice mamare, în incidente laterale stânga, dreapta și ventro-dorsale. S-au urmărit din punct de vedere imagistic localizarea cât mai exactă, forma, gradul de infiltrare și aspectul morfologic (calcifieri tumorale) ale formațiunilor mamare, dar și prezența altor suspiciuni neoplazice la nivel de organe interne.

După examinarea clinico-imagistică, au fost identificate și stadializate 127 de formațiuni mamare neoplazice, corespunzătoare aceluiași număr de glande mamare

afectate și unui număr de 70 de indivizi. Au fost identificați indivizi cu tumori mamare multiple, localizate la nivelul mai multor glande mamare.

În subcapitolul 6.2 – „*Procese tumorale abdominale diagnosticate*” s-au discutat aspecte ce țin de metastazările abdominale diagnosticate, provenite din tumorile mamare, precum și unele formațiuni neoplazice primare abdominale, întâlnite izolat. Au fost prezentate cazuri reprezentative prin imagini radiologice, ecografice, computer tomografice și necropsice.

Din cadrul celor 76 de pacienți felini înregistrați în studiu, 44 dintre aceștia au prezentat metastaze, în valoare relativă de 57,9%, iar 32 dintre aceștia nu au prezentat metastaze, respectiv 42,1%.

Dintre cele 44 de cazuri de metastazări înregistrate, 20 dintre acestea au prezentat metastaze doar la nivel toracal (45.45%), 8 doar la nivel abdominal (18.18%), iar 16 la nivel toraco-abdominal (metastaze mixte) (36.36%).

În urma examenului radiologic au putut fi vizualizate formațiuni suspect tumorale localizate preponderent la nivel hepatic și splenic, dar și la nivel de aparat urogenital. Examenul ecografic a oferit date despre structura internă a organelor țintă.

În cadrul subcapitolului 6.3 intitulat „*Procese metastatice pulmonare diagnosticate*” au fost prezentate cazurile de metastazări pulmonare diagnosticate imagistic și anatomopatologic la pacienții felini.

Examenul imagistic s-a realizat la pacienții cu formațiuni mamare tumorale în vederea verificării prezenței metastazelor la nivel pulmonar, dar mai ales la pacienții cu semne respiratorii, indiferent de stadiul clinic tumoral în care se regăseau.

În ceea ce privește frecvența localizării metastazelor tumorilor mamare la nivel de torace, acestea prezintă o incidență crescută în raport cu metastazele localizate la nivelul organelor abdominale. Astfel, cu o valoare absolută a frecvenței de 35 și cu o pondere de 44,87%, metastazele localizate pulmonar sunt cele mai des întâlnite la pacienții felini cu tumori mamare.

În urma examinării computer-tomografice, s-au detectat formațiuni tumorale pulmonare de dimensiuni mici, începând de la 1 mm, comparativ cu imaginile radiologice unde nu au putut fi vizualizate decât procesele metastatice de peste 5 mm.

Subcapitolul 6.4 – „*Investigații microscopice asupra proceselor tumorale diagnosticate*” aduce date despre investigațiile de microscopice de specialitate, care conferă un diagnostic de certitudine în cazul proceselor tumorale la pisică. În cadrul acestui subcapitol sunt prezentate imagini de certitudine histopatologice și electronomicroscopice.

Examenul citologic a fost efectuat la 25 dintre cei 76 de pacienți felini, ponderea fiind de 32,89% din total (grafic 6.4.1.1), rezultatele obținute fiind valide. Din motive financiare ce au ținut de proprietarii animalelor, examenul de specialitate nu a putut fi efectuat întreg lotului.

Tehnica folosită a fost cea prin aspirare cu ac fin, fiind descrisă în cadrul capitolelor III și V. Pacienții au fost supuși anterior unei toaletări și aseptizării locale. S-au utilizat ace cu un diametru al lumenului mai mare (ace verzi), pentru o mai bună aspirare celulară. Imobilizarea fermă a masei de puncționat cu reducerea la maxim a

grosimii țesuturilor de deasupra formațiunii tumorale reduce riscul diseminării celulelor tumorale. Această manoperă este minim invazivă și nu a necesitat anestezierea pacienților, ci doar contenționarea acestora în siguranță.

Examele histopatologice au fost realizate postoperator, consecutiv ablației chirurgicale a tumorilor mamare, dar și în urma necropsiei. În vederea realizării examenului histopatologic s-au recoltat fragmente tisulare de aproximativ 1 cm³ din glanda mamară supuse procesului de transformare neoplazică sau din organele cu procese de metastazare. Secțiunile au fost colorate prin metoda Hematoxilina Eozină (HE), în acest fel urmărindu-se evidențierea tipului histologic tumoral.

Electrono-microscopia s-a realizat folosind aparatul Electrono-microscopic cu transmisie HT7700 al Institutului de Chimie Macromoleculară Petru Poni. Etapele de obținere a imaginilor electronomicroscopice sunt: recoltarea, fixarea, deshidratarea, infiltrarea și includerea, încapsularea, modelarea, secționarea, contrastarea, examinarea și fotografierea.

În urma examenelor citologice prin punționarea glandelor mamare au fost identificate procese tumorale aparținând adenocarcinoamelor mamare. Acestea reprezintă tumori epiteliale maligne dezvoltate din structurile glandulare, în acest caz mamare, care conform studiilor efectuate, au o mare pondere printre procesele neoplazice mamare întâlnite la animalele de companie.

Probele recoltate din tumorile mamare au fost supuse tehnicii histopatologice specifice și apoi au fost examinate microscopic. Putem spune că, în ansamblu, s-au diagnosticat leziuni de tip malign precum carcinom, adenocarcinom, hemangiosarcom, și benign ca leiomiom, lipom, adenom.

Capitolul 7 – „Discuții generale” are ca scop dezbaterea rezultatelor obținute în capitolele anterioare. Astfel în subcapitolul 7.1 intitulat „*Considerații privind importanța examenelor clinico-imagistice în diagnosticul proceselor tumorale mamare și abdominale la pisică*” se discută despre valorile examinării imagistice în etapele diagnosticului tumoral la pacienții felini.

Diagnosticarea neoplaziilor mamare și abdominale la pisică presupune parcurgerea unui protocol etapizat. Baza acestui protocol este reprezentată de realizarea evaluărilor clinico-imagistice și stadializarea clinică a fenomenului neoplazic.

Astfel, prezentul studiu a utilizat metode de diagnostic clinic bazat pe examinarea și stadializarea clinică a tumorilor mamare, obținându-se date statistice cu privire la încadrarea topografică a formațiunilor mamare la nivel de perechi de glande. Se susțin date din literatură cu privire la importanța stadializării clinice, scopul final fiind până la urmă cel de a informa proprietarii asupra evoluției și prognosticului animalului, precum și stabilirea de comun acord cu acesta a unei conduite terapeutice adecvate.

Examinarea clinico-imagistică orientează clinicianul cu privire la starea fiziologică a pacientului, asupra stadiului tumoral în care acesta se regăsește și spre o eventuală procedură terapeutică aplicabilă, fiind un examen de bază, indispensabil în cadrul oncologiei veterinare.

Subcapitolul 7.2 – „*Considerații privind importanța examenului microscopic în diagnosticarea proceselor tumorale mamare și abdominale la pisică. Considerații statistice*” prezintă valorile statistice obținute în urma evaluării și diagnosticării

proceselor neoplazice mamare, precum și a metastazelor lor, și valoarea de diagnostic microscopic și de autenticitate pe care studiul tezei îl cuprinde.

Cercetările au la bază efectuarea de examene microscopice de specialitate, la o proporție de peste 50% dintre pacienți, mai exact la 41 dintre aceștia (53,95%).

Astfel, la 13 pacienți s-a realizat examenul citologic – 15,79%, la 12 pacienți s-a realizat examenul histopatologic – 15,79%, la 12 cazuri a fost efectuat atât examenul citologic cât și cel histopatologic – 5,79%, iar la 4 dintre cazuri s-a realizat examenul electronomicroscopic împreună cu cel histopatologic – 5,26%. Cumulat, valorile absolute prezentate dau un total de 76 de cazuri, din care examene citologice s-au efectuat 25, iar examene histopatologice 28.

La 35 de pacienți nu a fost posibilă efectuarea de examene speciale microscopice, reprezentând o valoare relativă sub 50%, respectiv 46,05%.

În cadrul studiului doctoral, au fost examinați din punct de vedere al localizării tumorale mamare, și a proceselor metastatice a acestor tumori, 76 de pacienți felini.

Dintre aceștia, 57 de indivizi au primit tratamente hormonale pe parcursul vieții, reprezentând 75% din total. La un număr de 12 pacienți nu s-au administrat astfel de tratamente (15,79%), iar la 7 dintre cazuri, aceste informații nu au putut fi înregistrate din diverse motive, reprezentând 9,21% din total.

În ceea ce privește examinarea necropsică, din total 76 de pacienți înregistrați, 33 dintre aceștia au fost supuși examinării, reprezentând o pondere din total în valoare de 43,42%. În 28 dintre cazuri acest lucru nu a fost posibil – 36,84%, neavând acordul proprietarilor pentru necropsie. La 15 dintre pacienți nu a fost necesar examenul necropsic aceștia fiind viabili, având o valoare relativă mică de 19,74%.

În funcție de localizarea tumorilor primare, 70 dintre pacienții felini luați în studiu au prezentat tumori mamare, având ponderea cea mai mare din total, în valoare de 92,11%. Izolat, au fost diagnosticate în urma examenului necropsic și histopatologic, 6 cazuri de tumori primare cu altă localizare decât cea mamară. Astfel, 4 pacienți au prezentat tumoare primară la nivel hepatic (5,26%), mai exact tipul colangiocarcinom hepatic. Alți 2 pacienți au fost încadrați tipului tumoral primar pulmonar, cel de carcinom pulmonar bronhoalveolar mixt, în pondere de 2,63% din total cazuri.

În urma examenelor citologice și histopatologice au putut fi identificate 14 tipuri tumorale, dintre care 3 benigne și 11 maligne.

Tipurile tumorale benigne au fost reprezentate de lipom, leiomiom vezical și adenom mamar. Tipul adenom mamar a fost diagnosticat în urma puncției cu ac fin din formațiune mamară la un pacient de sex masculin. Celelalte două tipuri tumorale au fost identificate histopatologic din formațiuni mamare la 2 pacienți de sex feminin. Ca și valoare relativă, fiecare reprezintă 3,03% din total tumoral.

Malign, s-au diagnosticat 11 cazuri adenocarcinom mamar simplu, înregistrând ponderea cea mai mare, de 33,33%; 5 cazuri de adenocarcinom solid și 5 cazuri de adenocarcinom compact, cu o valoare de 15,15%; 4 cazuri de colangiocarcinom hepatic – 12,12%; 3 cazuri de carcinom compact – 9,09% și 2 cazuri de carcinom pulmonar bronho-alveolar mixt reprezentând 6,06%.

Capitolul 8 – „Concluzii generale și recomandări” încheie lucrarea cu o serie de concluzii generale și recomandări obținute în urma studiului tumorilor mamare la pisică precum și a metastazelor lor și cu aspectele de originalitate ale tezei.

La final se prezintă lista bibliografică cu titluri din literatura de specialitate română și străină utilizate pe parcursul cercetărilor.