

REZUMAT

Teza intitulată *Investigații morfoclinice și imagistice utilizate în diagnosticul proceselor tumorale din cavitatea abdominală și pelvină la câine* este alcătuită din două părți, partea generală și partea de cercetări proprii, cuprinzând în total opt capitole. Prima parte a tezei, cu denumirea *Studiu bibliografic al proceselor tumorale din cavitatea abdominală și pelvină la câine* cuprinde date actualizate din literatura de specialitate sintetizate în trei capitole. Partea a doua a tezei, *Cercetări personale*, cuprinde cinci capitole.

Capitolul 1, cu denumirea de *Originea și încadrarea taxonomică a câinelui*, aduce date sintetice despre originea câinelui și locul lui în sistematica biologică, subliniind diferite aspecte ale teoriilor existente la momentul actual (și cele mai apreciate) privind originea acestui animal; sunt notate de asemenea și informații de bază ale raselor de câini cu sublinierea importanței acestora, esențiale în efectuarea anumitor investigații, inclusiv medicale. În același capitol, sunt redată aspecte concrete ce țin de anatomia regională și topografică în legătură cu planurile anatomice utilizate în examinarea imagistică, aspecte ale terminologiei direcționale și a detaliilor topografice caracteristice câinelui pentru regiunile toracică, abdominală și pelvină.

Capitolul 2 al tezei - *Tumorile organelor din cavitatea abdominală și pelvină la câine*, cuprinde noțiuni și informații sintetizate privind tumorile organelor cavității abdominale și pelvine ale câinelui. Pentru o mai bună înțelegere a datelor, s-a utilizat o anumită distribuție în descrierea afecțiunilor tumorale: s-a demarat cu organele digestive postdiafragmatice (stomac, intestine, ficat, pancreas), s-a continuat cu cele urinare (rinichi, uretere, vezica urinară), apoi cu splina și limfonodulii; s-a continuat cu organele genitale (ovar și uter la femele, prostata la masculi) și s-a încheiat cu tumorile peritoneului și ale altor anexe sau organe, cum ar fi glanda suprarenală.

Capitolul 3 al tezei - *Diagnosticul imagistic al proceselor tumorale ale organelor din cavitatea abdominală și pelvină la câine*, descrie date actualizate privind tehnicile imagistice aplicate în prezent în practica și cercetarea veterinară, precum și date sintetice

despre diagnosticul afecțiunilor tumorale ale acestor organe. Structura capitolului se bazează pe redarea aspectelor de examinare imagistică a fiecărui organ în parte, punctându-se aspectele particulare ale examenului radiologic, ecografic sau computertomografic (sau a altor tipuri de examene). În același timp au fost redată modificările imagistice ce pot fi observate în cazul afecțiunilor tumorale ale organelor luate în studiu. Acest capitol reprezintă în sine un material nou, deoarece aceste date sunt reduse și disparate în literatura de specialitate veterinară din România.

Partea a doua a tezei intitulată *Cercetări personale*, debutează cu capitolul 4 care descrie scopul și obiectivele cercetărilor, alături de ipoteza de lucru. Scopul cercetărilor este reprezentat de diagnosticul precoce al proceselor tumorale ale cavității abdominale și pelvine la câine prin coroborarea datelor clinico-imagistice cu cele paraclinice, sanguine și histopatologice.

Obiectivele principale ale studiilor întreprinse în cadrul tezei de doctorat au fost planificate pe perioade temporale, fiind marcate de activități de cercetare distincte ce au fost următoarele:

- Diagnosticul clinico-imagistic al afecțiunilor tumorale ale organelor cavității abdominale și pelvine la câine;
- Diagnosticul paraclinic al afecțiunilor tumorale ale organelor cavității abdominale și pelvine la câine;
- Realizarea de analize de microscopie optică și electronice asupra probelor tumorale;
- Realizarea de studii specifice și comparative de urografie
- Aprecierea relevanței tehnicilor imagistice, de laborator și anatomopatologice utilizate în diagnosticul proceselor suspect tumorale din cavitatea abdominală și pelvină la câine.

Capitolul 5 al tezei are titlul de *Material și Metode*. Studiile s-au realizat în trei centre: două centre de activități de cercetare, respectiv la Facultatea de Medicină Veterinară Iași și la Departamentul de Medicină Veterinară, Centrul de Radiologie Veterinară, Universitatea Federico II Napoli, precum și un centru de analiză și prelucrare date la Facultatea de Medicină Veterinară Cluj-Napoca.

În cadrul celor două centre de studiu (Iași și Napoli, perioada 2012 – 2014) s-au examinat 927 de câini care au prezentat modificări abdominale și simptome ale disfuncțiilor organelor intraabdominale și intrapelvine. Dintre toți câinii examinați, 117 au prezentat leziuni ce au fost diagnosticate ca tumorale; la aceștia s-au identificat ca existente 233 de leziuni, aceasta reprezentând valoarea la care s-a realizat raportarea comparativă a rezultatelor examenelor imagistice și de laborator; numărul mai mare al leziunilor tumorale decât cel al pacienților se explică prin prezența a mai multor procese tumorale la același pacient, datorită fenomenului de metastazare.

Subcapitolul *Metode de studiu* cuprinde date ale tehnicilor de examinare utilizate, pe categorii de examene: examenul imagistic, examenul de laborator (sanguin și urinar), examenul anatomopatologic.

În cadrul examenului imagistic sunt descrise detaliat aspectele de tehnică aplicate funcție de organul examinat: radiografie, ecografie, computertomografie. În cadrul Facultății de Medicină Veterinară din Iași, cazurile au fost preluate în studiu odată sosite în Serviciul de Radiologie și Clinica Medicală. Serviciul de Radiologie al FMV Iași deține două aparate de radiologie: unul fix, Eltex 400 și unul mobil, Intermedio Basic 4006, precum și un sistem de digitalizare/arhivare a filmelor radiologice obținute clasic. Serviciul mai deține un ecograf Esaote AU5 (Doppler color) cu mai multe sonde (fig 5.5). Clinica Medicală FMV Iași deține spațiu de clinică special pentru examinarea animalelor de companie și ecograf Aguilla.

Centrul Interdepartamental de Radiologie al Departamentului de Medicină Veterinară Napoli deține un aparat de radiologie fix de înaltă frecvență cu sistem CR Agfa C-30x, computertomograf single layer GE Prospeed și ecograf GE Logiq 400.

În cadrul examenului de laborator s-au realizat analize sanguine și urinare specifice. Pentru 56 de pacienți cu suspiciune de proces tumoral/formațiune s-au recoltat probe de sânge prin punționarea venei safene, cefalice sau jugulare. Sângele a fost recoltat în tuburi vacutainer cu anticoagulant (EDTA) pentru examenele hematologice și în tuburi cu cloth –activator pentru examenele serologice. Probele au fost prelucrate de către un laborator medical cu secție de medicină veterinară, cu următoarele aparate specifice: ADVIA 2120i pentru hematologie, COBAS 6000 pentru serologie.

Materialul de studiu pentru examene urinare a fost reprezentat de câinii care au prezentat disurie, modificări fizice ale urinei și suspiciuni de existență a unor formațiuni înregistrate la examenele imagistice ale aparatului urinar.

Metodele au constat în examenul biochimic al urinei (proteina - prin test bandeletă și refractometrie, pH-ul – prin test bandeletă) și examinarea microscopică a sedimentului urinar.

În cadrul examenului anatomo-patologic s-au prelevat probe prin puncție sau biopsie și probe prin examen necropsic. Acestea au fost supuse examenului microscopic optic și electronic.

Studiile histologice și citochimice s-a desfășurat în cadrul laboratorului de "Anatomie patologică" și a celui de "Biologie celulară, histologie și embriologie", ale Facultății de Medicină Veterinară din Iași. Pentru realizarea preparatelor histologice permanente s-a utilizat metoda secționării la parafină. Cercetarea electronomicroscopică în transmisie (TEM) a demarat prin prelucrarea probelor în cadrul laboratorului de microscopie electronică al Facultății de Medicină Veterinară Iași. Investigațiile electronomicroscopice au fost efectuate cu ajutorul microscopului electronic cu transmisie *Hitachi* al Institutului de Chimie Macromoleculară Petru Poni. Etapele de obținere a imaginilor electronomicroscopice privind structura celulelor tumorale au fost: recoltarea, fixarea, deshidratarea, infiltrarea și includerea, încapsularea, modelarea, secționarea, contrastarea, examinarea și fotografierea.

La finalul capitolului *Material și metode* sunt inserate extrase din fișele de examinare ale pacienților cu tumori intraabdominale și intrapelvine, ce demonstrează aspecte variate și veridice ale cazuisticii.

Capitolul 6 al tezei, intitulat *Rezultate și discuții*, demarează cu subcapitolul 6.1 care are titlul *Relevanța examenelor imagistice în diagnosticul proceselor tumorale intraabdominale și intrapelvine la câine*; aici s-a apreciat valoarea diagnostică a fiecărei metode imagistice prin intermediul rezultatelor obținute și prin analiza acestora.

În decursul cercetărilor, radiografia a fost aplicată la 83 cazuri, ecografia la 106 cazuri, computertomografia la 33 cazuri. Menționăm că în numeroase cazuri, diagnosticul imagistic a fost stabilit prin aplicarea succesivă a tehnicilor imagistice. Examenul radiologic, efectuat direct sau cu substanțe de contrast (70,94% din totalitatea examenelor

imagistice), are rol de dirijare către alte examene de specialitate. Metoda a avut un grad mediu spre ridicat de relevanță diagnostică în cazul tumorilor gastrice și intestinale, în cazul modificărilor tumorale splenice, sau în cazul afecțiunilor tumorale urinare (prin utilizarea examinării de contrast).

Ecografia a fost metoda utilizată cel mai frecvent în diagnosticul afecțiunilor tumorale ale organelor luate în studiu (90,60% din totalitatea examenelor imagistice). Metoda are o valoare diagnostică crescută, fiind uneori necesar a fi completată de examen radiologic sau computertomografie. Subliniem importanța metodei pentru recoltarea de probe anatomopatologice, respectiv prin ecoghidaj.

Computertomografia a fost utilizată la un număr redus de cazuri (28,20% din totalitatea examenelor imagistice), respectiv atunci când a fost nevoie de detalii suplimentare față de cele obținute la radiografie și ecografie și pentru verificare suplimentară a metastazelor la nivel pulmonar. Totuși, atunci când s-a aplicat, metoda a prezentat valoarea diagnostică cea mai înaltă, aducând informații importante, inclusiv și pentru intervențiile chirurgicale ulterioare.

În subcapitolul 6.2, *Relevanța examenelor de laborator în diagnosticul proceselor tumorale intraabdominale și intrapelvine la câine*, s-a apreciat valoarea diagnostică a examenelor sanguine și urinare prin intermediul rezultatelor obținute și prin analiza acestora.

Relevanța examenelor de laborator pentru neoplaziile hepatice este relativ înaltă fiind conferită (pentru tumora de tip carcinom) de semnele de anemie, de creșterea enzimei ALT, alături de hipoproteinemie și hipoglicemie. Raportul AST/ALT cu valoare subunitară conferă relevanță diagnostică mărită. Menționăm că la peste jumătate din cazurile de carcinom s-a înregistrat trombocitopenie.

Relevanța examenelor de laborator pentru neoplaziile splenice este relativ înaltă fiind conferită pentru hemangiom și hemangiosarcom de anemia non-regenerativă (de obicei) și de neutrofilie.

Relevanța examenelor de laborator pentru neoplaziile prostatice este relativ înaltă fiind conferită pentru tumora de tip adenocarcinom de creșterea fosfatazei alcaline, precum și de hipercalcemie și creșterea azotului ureic mai ales pentru prostatomegaliile intense și cronice.

Rezultatele examenelor urinare au demonstrat utilitatea unor astfel de analize atunci când sunt prezente semne de disurie și când examenele imagistice sunt pozitive pentru organele urinare și prostată. În cazul suspiciunilor neoplazice urinare, examenul microscopic a urmărit identificarea celulelor tumorale. Relevanța acestui tip de examen a fost ridicată, mai ales pentru carcinomul vezical cu celule tranziționale.

În subcapitolul 6.2, intitulat *Relevanța examenelor anatomo-patologice*, sunt aduse date asupra afecțiunilor tumorale ale organelor intraabdominale și pelvine la câine. Astfel, organele digestive postdiafragmatice au fost afectate tumoral de 66 leziuni (28,33%), organele aparatului urinar de 45 de leziuni (19,31%), organele aparatelor genitale de 67 de leziuni (28,76%), splina și limfonodurile de 46 de leziuni (19,74%), peritoneul și alte organe/anexe de 9 leziuni (3,86%).

Repartiția cazurilor pe organele afectate a fost următoarea: 5 situații procese tumorale ale stomacului, 11 procese tumorale ale intestinului, 44 procese tumorale ale ficatului, 6 procese tumorale ale pancreasului, 28 procese tumorale ale rinichiului, 17 procese tumorale ale vezicii urinare, 41 procese tumorale ale splinei, 5 procese tumorale ale limfonodurilor, 12 procese tumorale ale ovarului, 20 procese tumorale ale uterului, 35 procese tumorale ale prostatei, 9 procese tumorale ale peritoneului și ale altor organe/anexe din cavitatea abdominală.

Investigațiile microscopice optice s-au efectuat asupra fiecărei probe citologice, biopsice sau necropsice supusă inițial manoperelor specifice histologice. Pentru probele tumorale hepatice și a unor metastaze mezenterice și splenice s-au realizat studii detaliate și comparative optice, continuate mai apoi prin investigații electronomicroscopice.

În cazul carcinomului hepatic, hepatocitele la ME prezintă, în citoplasma din jurul nucleilor, numeroase cisterne golgiene (8-10), cu aspect turtit, ce conțin un material fin granular. Extremitățile sacilor sunt dilatate, destinse și constituie macrovezicule cu rol de secreții sau de condensare a hepatocitului din ficatul cu leziuni carcinomatoase. În citoplasma hepatocitelor se observă numeroase vacuole autofagice (autofagozomi) ce conțin resturi de mitocondrii, având loc astfel, o digestie a organitelor din cadrul hepatocitului afectat, prin autofagie.

În cadrul aceleiași leziuni hepatice, la nivelul endoteliului vascular al capilarului sinusoid al plasmalemei se evidențiază celulele Kupffer ce aparțin sistemului macrofagic-

monocitar; în citoplasma acestora, se evidențiază numeroase vacuole autofagice, semn al unei digestii intense ce se realizează în autofagolizozomi. Celulele Kupffer conțin numeroși lizozomi în citoplasmă; ca urmare a activității intense, rezultă heterofagozomul și apoi fagolizozomul în care se realizează digestia din ce în ce mai activă.

În cazul metastazelor mezenterice, celulele mezoteliale vin în contact unele cu altele prin interdigitație (în citoplasmă, datorită metastazei, apar heterofagolizozomi). În axul conjunctiv al țesutului mezoteliofascicular al mezenterului se evidențiază numeroase plasmocite. Plasmalema acestora prezintă numeroși microvili în contact intim cu membrana celulelor mezoteliale, ceea ce demonstrează cooperare sub aspect imunologic între aceste două tipuri de celule.

În metastaza splenică, în cadrul pulpei albe, se evidențiază reacția limfonodulului prin prezența a numeroși limfoblaști, aceștia realizând interconexiune prin microvili. În trama conjunctivă a splinei se evidențiază celulele reticulare clasice și celule reticulare interdigitate cu numeroase prelungiri citoplasmatiche neregulate.

În cadrul aceleiași tip de metastază, în populația limfoidă a limfonodului splenic, s-au observat numeroase plasmoblaste cu reticul endoplasmic rugos cu numeroși ribozomi atașați, semn al unei sinteze proteice intense pentru elaborarea de imunoglobuline. Ca o reacție la procesul neoplazic, se remarcă și numeroase macrofage cu nucleu reniform și cu citoplasmă bogată în fagolizozomi.

În subcapitolul 6.4 intitulat *Studiu comparativ al urografiei executate cu substanțe de contrast diferite la câine*, s-a urmărit demonstrarea calităților radiologice contrastante a trei substanțe diferite utilizate la momentul actual în urografie intravenoasă, în medicina veterinară și cea a omului; de asemenea, s-a urmărit demonstrarea lipsei nocivității acestor substanțe prin analize hematologice și biochimice ale probelor sanguine recoltate la 15 minute și la 24 de ore de la efectuarea urografiilor.

Au fost folosite trei substanțe de contrast diferite: Optiray®, Visipaque®, Iomeron®. Studiile s-au realizat pe 12 câini sănătoși, la fiecare lot (grup) de patru câini administrându-se câte o substanță diferită. Protocolul de lucru a constat în efectuarea de radiografii seriate imediat după administrarea intravenoasă, la 5 minute, la 15 și 30 minute. Fiecare urografie a fost însoțită de prelevarea de probe de sânge pentru analize hematologice și biochimice; prelevarea s-a realizat înainte și după urografie precum și la

24 ore. Valorile hematologice și biochimice sanguine la probele prelevate înainte de administrarea substanțelor au fost cuprinse între limite normale.

Analiza rezultatelor examenelor imagistice a condus la obținerea de date concrete privind aspectul nefrogramei, al ureterogramei și cistogramei, precum și date asupra vitezei de tranzit a substanțelor de contrast în segmentele anatomice menționate.

Studiile realizate în domeniul urografiei dovedesc superioritatea soluției Optiray (*Ioversol*) în special în faza nefrografică, ceea ce ne determină să recomandăm utilizarea acesteia în afecțiunile renale nediagnosticsate ecografic, sau complementar acestei metode.

Se semnalează utilizarea în premieră a substanței de contrast Visipaque (*Iodixanol*) în urografie la câine, în România. Soluția se caracterizează prin viteză de tranzit mare la nivel renal, cu reducerea detaliilor imagistice. Viteza tranzitului substanței Visipaque 320 poate fi transformată într-un avantaj temporal, reducându-se semnificativ timpul de așteptare pentru confirmarea unui diagnostic cu implicare patologică ureterală.

Se semnalează utilizarea în premieră a substanței de contrast Iomeron (*Iomeprol*) în urografie la câine, în România. Iomeron 300 a demonstrat o viteză de tranzit chiar mai ridicată decât cea întâlnită la Visipaque 320, aceasta fiind asociată și cu o calitate mai slabă a nefrogramei. Este substanța cea mai puțin performantă în stabilirea unui diagnostic al unei afecțiuni renale. Totuși, considerăm că substanța se poate utiliza cu succes în patologiile ureterale.

Toate cele trei substanțe studiate nu au provocat reacții adverse și conferă modificări reduse sanguine care nu mai sunt puse în evidență în probele sanguine și analizate la 24 de ore de la administrare. Toate cele trei substanțe studiate se pot folosi cu succes în cistografia retrogradă, eventual prin tehnică dublă de contrast pentru evidențierea detaliilor imagistice ale formațiunilor/proceselor tumorale de la nivelul vezicii urinare și a uretrei. Recomandăm utilizarea tehnicilor urografice atât pentru confirmarea unor suspiciuni tumorale ecografice cât și în sprijinul și verificarea succesului intervențiilor chirurgicale pe organele urinare la câine.

Capitolul 7, intitulat *Discuții generale*, cuprinde considerații asupra examenelor imagistice, considerații asupra examenelor anatomo-patologice și considerații epidemiologice asupra proceselor tumorale diagnosticate intraabdominal și pelvin la

câine. Se analizează importanța și frecvența utilizării unui anumit tip de examen imagistic funcție de natura organului luat în studiu (aceste rezultate sunt analizate și grafic). Rezultatele anatomopatologice sunt dispuse sub forma unui tablou sinoptic în care cititorul va desluși, cu exactitate, tipurile de tumori care au afectat un anumit organ și distribuția procentuală a acestora. Toate aceste rezultate sunt analizate și grafic. În final, sunt descrise câteva considerații generale cu adresă epidemiologică, respectiv în legătură cu vârsta pacienților și a zonei de înaltă prevalență a afecțiunilor tumorale, în legătură cu posibili factori care ar putea conduce la creșterea incidenței cancerului la câine și la factori care îngreunează procesul de acumulare a informațiilor oncologice rezultate din situațiile medicale veterinare, cu influență directă asupra rezultatelor din activitatea de cercetare de profil.

În capitolul 10, intitulat *Concluzii generale*, sunt coroborate datele concluziilor parțiale și ale discuțiilor generale, cu inserarea câtorva recomandări de natură practică. Nu în ultimul rând este subliniată, în mod particular, originalitatea studiilor din cadrul acestei teze de doctorat.