

REZUMAT

Teza de doctorat intitulată „*Cercetări privind diagnosticul și terapia afecțiunilor glandei mamare la cățea și pisică*” este structurată, conform normativelor aflate în vigoare, în două părți principale. Prima parte este dedicată stadiului actual al cunoașterii și condensează informații actualizate din literatura de specialitate privind morfofiziologia și patologia glandei mamare la canide și feline, iar partea a doua a tezei prezintă contribuțiile personale în tema abordată.

Pentru redactarea tezei au fost consultate 321 surse bibliografice din literatura de specialitate națională și internațională, datele prezentate fiind susținute de 25 de tabele și 76 figuri.

Prima parte cuprinde două capitole care descriu succint structura glandei mamare, particularitățile ciclului sexual la cățea și pisică și oferă o sinteză actualizată despre afecțiunile glandei mamare la aceste specii. Aceasta conține tabele și diagrame originale, concepute pentru a facilita vizualizarea și înțelegerea rapidă a informațiilor.

A doua parte a tezei de doctorat include 115 pagini, fiind structurată în 8 capitole.

Capitolele 3 și 4 descriu scopul și obiectivele tezei, precum și cadrul instituțional în care s-au desfășurat cercetările. Pentru îndeplinirea scopului propus, au fost stabilite următoarele obiective generale:

- evaluarea prevalenței principalelor afecțiuni mamare și genitale la canide și feline în două arii geografice diferite;
- identificarea prevalenței bacteriene în secreția lactată a cățelelor cu mastită, precum și evaluarea profilului de susceptibilitate antimicrobiană a acestora;
- analiza principalelor semne clinice și a răspunsului la terapie în cazul pacientelor cu lactație nervoasă, cu scopul de a identifica noi abordări în eficientizarea terapiei, precum și pentru prevenirea recurenței;
- analiza caracteristicilor clinice, histopatologice, precum și a parametrilor hematologici și biochimici sangvini, cu scopul de a identifica principalii factori de risc în apariția tumorilor mamare la canide și feline;
- stabilirea relației dintre expresia imunohistochimică a Ki-67, PCNA, p53, VEGFA și diferite tipuri histologice de tumori mamare la canide;
- identificarea unor posibili biomarkeri hematologici cu valoare în prognosticul tumorilor mamare atât la canide, cât și la feline;
- analiza răspunsului la chimioterapie a canidelor și felinelor cu tumori mamare;
- dezvoltarea unei aplicații de monitorizare a pacienților cu afecțiuni mamare axată pe eficientizarea comunicării dintre medicul veterinar și proprietar, pentru a reduce numărul cazurilor pierdute din studiu (*lost to follow up*) și a abandonului în terapie, obiectivul final fiind creșterea calității vieții la acești pacienți.

Capitolul 5, intitulat „*Cercetări privind prevalența principalelor afecțiuni mamare și genitale la canide și feline*”, a avut scopul de a studia principalele afecțiuni reproductive cu care sunt diagnosticate felinele și canidele domestice. Pentru a stabili prevalența principalelor patologii

genitale și mamare la aceste două specii, s-au analizat datele înregistrate timp de doi ani, în două clinici veterinare specializate pe tratarea patologiilor aparatului genital. În mod special, la femele s-au urmărit bolile glandei mamare: tumori ale glandei mamare, hiperplazie mamară, mastită și lactația nervoasă.

Rezultatele au evidențiat că, în ambele centre, un procent semnificativ din totalul pacienților înregistrați a fost reprezentat de indivizi clinic sănătoși care au venit pentru intervenții de conveniență (ovarioriectomie, orhidectomie, diagnostic de gestație). Din sfera patologică, procentul cel mai mare a fost reprezentat de femele, principalele afecțiuni identificate fiind: piometrul, tumorile mamare și lactația falsă, în timp ce la masculi s-a remarcat balanopostita, hipertrofia de prostată și cazurile de criptorhidie.

Capitolul 6, denumit „*Cercetări privind diagnosticul și terapia în afecțiunile non-oncologice ale glandei mamare*”, cuprinde două subcapitole: primul a urmărit identificarea prevalenței bacteriene în secreția lactată a cățelelor cu mastită, precum și evaluarea profilului de susceptibilitate antimicrobiană a acestora. Studiul a evidențiat că etiologia mamitelor a fost predominant de natură bacteriană, fiind identificate speciile Gram pozitive: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus pseudointermedius*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, precum și speciile Gram negative: *Pseudomonas aeruginosa* și *Escherichia coli*. Specia cea mai frecvent izolată în acest studiu a fost *Staphylococcus aureus*, înregistrând cea mai mare sensibilitate la Enrofloxacină și Trimetoprim/Sulfametoxazol. O descoperire neobișnuită a fost identificarea lui *Aspergillus fumigatus*, sugerând o patogeneză bazată pe contaminarea exogenă, în care spori au aderat în leziunile glandei mamare ale unui organism imunocompromis. Al doilea subcapitol a evaluat simptomatologia actuală a pacienților cu pseudogestație, precum și răspunsul la terapia curentă, cu scopul de a identifica noi abordări în eficientizarea terapiei, precum și pentru prevenirea recurenței. Rezultatele obținute de noi au indicat că, deși reducerea în volum a glandei mamare s-a produs la un număr mare de pacienți după cele 6 zile de tratament, un procent semnificativ din cazuri a necesitat continuarea terapiei până la 12 zile pentru sistarea secreției lactate. Considerăm că și în medicina veterinară ar trebui să se pună un accent mai mare pe acțiunea curativă dată de creșterea activității fizice, schimbarea mediului de viață, practic, pe scoaterea femelei din starea de depresie, similar patologiei întâlnite la femeie, în care reușita tratamentului are la bază o colaborare multilaterală între psihiatri, psihologi și ginecologi.

Capitolul 7, „*Cercetări privind diagnosticul și terapia afecțiunilor oncologice ale glandei mamare la canide*”, este structurat în 4 subcapitole.

Primul subcapitol și-a propus analizarea caracteristicilor clinice, histopatologice, precum și a diferitor parametri hematologici și biochimici sangvini, cu scopul de a identifica principalii factori de risc în apariția tumorilor mamare la canide. Rezultatele au arătat că o proporție semnificativă de cățele cu tumori mamare nu au fost sterilizate, iar cele sterilizate au trecut prin această intervenție la vârste înaintate (o medie de 9.5 ani). S-a observat că incidența tumorilor mamare a crescut semnificativ începând cu vârsta de 8 ani, atingând un vârf la 10 ani, iar rasele pure și cățelele de talie mică au fost mai predispuse la această afecțiune. Un procent redus, de 1,67%, din tumorile examinate au fost identificate ca fiind benigne, în timp ce restul de 98,33% au fost maligne. Cel mai frecvent tip observat a fost carcinomul complex, cu o frecvență de 25%. Din totalul pacienților, 45% se aflau în stadiul I ($T_1 < 3\text{cm}$), 15.5% în stadiul II ($T_2: 3-5\text{ cm}$), 5.17% în stadiul III ($T_3 > 5\text{cm}$), 24.5% în stadiul IV ($T_{1-3}N_1M_0$) și 10.34% în stadiul V ($T_{1-3}N_{0-1}M_1$).

Al doilea subcapitol a avut ca scop examinarea relației dintre Ki-67, PCNA, p53 și VEGFA în diferite grupuri histologice de tumori mamare canine, prin utilizarea imunohistochemiei. Acest studiu a pus în evidență faptul că cel mai fiabil marker în tumorile mamare canine a fost Ki-67, expresia sa fiind asociată cu gradul tumoral, în timp ce evaluarea PCNA, p53 și VEGFA este utilă doar dacă datele sunt interpretate într-un context integrat.

Al treilea subcapitol a urmărit identificarea raportului neutrofile-limfocite pentru pacienții canini cu tumori mamare și corelarea acestuia cu stadiile cancerului. Rezultatele noastre arată că NLR poate oferi informații importante pentru evaluarea stadiilor în tumorile mamare la canide, putând fi considerat un marker al gradului de extindere al procesului tumoral.

Al patrulea subcapitol, „*Terapia cu carboplatin și ciclofosfamidă pentru carcinoamelor mamare în stadiu avansat la canide*”, prezintă detaliat evoluția pacienților canini cu tumori mamare aflați sub tratament cu aceste substanțe. Administrarea de carboplatin și ciclofosfamidă a fost bine tolerată de către pacienți, efectele adverse întâlnite fiind reprezentate, în principal, de tulburări digestive și modificări ale stării generale, ambele având un grad redus de gravitate. Principalele modificări ale parametrilor hematologici au fost reprezentate de leucopenie și trombocitopenie. Informațiile obținute evidențiază faptul că, printr-un management corect al simptomelor apărute (apatie, vomă, scaune diareice), aceste protocoale terapeutice pot fi aplicate în siguranță, asigurând o îngrijire medicală optimă. Programele de suport care includ servicii de monitorizare, informare și consiliere pentru proprietari pot fi esențiale pentru îmbunătățirea calității vieții patrupedelor.

Capitolul 8, „*Cercetări privind diagnosticul și terapia afecțiunilor oncologice ale glandei mamare la feline*”, include 3 subcapitole.

Primul subcapitol, intitulat „*Analiză multidimensională a tumorilor mamare la feline*”, a urmărit epidemiologia acestei afecțiuni, analizând diferiți factori legați de evoluția tumorilor mamare la feline. Principalele tumori identificate au fost de natură malignă, într-un procent mult mai mare comparativ cu alte date publicate până acum (94.3% maligne și doar 5.7% leziuni hiperplazice). În cadrul acestui studiu s-au identificat 12 subtipuri histologice de neoplazii mamare la pisică, cele mai frecvente fiind carcinomul tubular și carcinomul tubulo-papilar, în procente de 28%, respectiv 20%. Procentul cel mai mare de carcinoame mamare identificate (66%) a fost încadrat în stadiul III ($T_3 > 3\text{cm} / T_{1-2} N_1 M_0$), semnalând o progresie avansată a tumorilor mamare la pisici. În ceea ce privește variația parametrilor sangvini în contextul diagnosticului stabilit, singura modificare identificată la un procent semnificativ de pacienți a fost trombocitoza.

Subcapitolul al doilea urmărește să determine dacă există o conexiune între nivelul trombocitelor și gradul histopatologic al tumorilor mamare la pisică, pornind de la trombocitoza identificată în studiul anterior. Rezultatele obținute indică faptul că valorile crescute ale trombocitelor se pot asocia cu un grad histologic mai mare în cazul tumorilor mamare la pisici, putând fi folosite ca factori de prognostic în această patologie. A fost identificată o valoare prag a trombocitelor de 552. Această valoare prag îmbunătățește acuratețea diagnosticului, stabilind trombocitele ca un biomarker clinic relevant în acest context.

Subcapitolul al treilea, „*Efectele terapiei cu epirubicină și ciclofosfamidă asupra parametrilor hematologici și reacțiile adverse clinice asociate*”, își propune să descrie evoluția pacienților felini cu tumori mamare sub chimioterapie. Atât administrarea de epirubicină, cât și de epirubicină cu ciclofosfamidă a fost bine tolerată de pacienți, reacțiile adverse observate fiind

minime și de intensitate redusă. Cele mai frecvente reacții adverse identificate la pisicile tratate exclusiv cu epirubicină au fost de natură digestivă: vomă și scaun diareic. Pacienții care au primit și ciclofosamidă au avut cea mai frecventă reacție vomă, dar s-a remarcat o deteriorare mai accentuată a stării generale. Parametrii hematologici au prezentat alterări variabile ca urmare a administrării acestor substanțe, subliniind necesitatea unei monitorizări atente și frecvente. Aceasta este esențială pentru a facilita intervenții prompte și ajustări terapeutice adecvate. Lotul de pacienți din grupul care a primit doar epirubicină are un profil hematologic mai puțin variabil și mai predictibil comparativ cu lotul în care s-au administrat ambele substanțe, acesta prezentând fluctuații mai mari ale parametrilor.

În capitolul 9, „*Cercetări privind diminuarea abandonului în terapie și îmbunătățirea monitorizării pacienților cu afecțiuni mamare*”, este prezentată o aplicație dezvoltată cu scopul de a îmbunătăți comunicarea dintre medic și proprietar, oferind o monitorizare mai precisă a pacienților pentru a contribui la creșterea calității vieții. Aplicația este structurată în două componente principale: una destinată cadrelor medicale (*web*) și alta destinată proprietarilor de animale (*mobile*).

Aplicația web cuprinde 5 module. *Modulul de adăugare a pacientului*. Acesta permite cadrelor medicale să adauge un pacient în sistem pentru a-i putea fi urmărită evoluția în viitor. Pentru a eficientiza acest proces, se poate încărca direct fișa pacientului, astfel că majoritatea câmpurilor vor fi precompletate. *Modulul de detalii și gestionare pacient* este crucial, deoarece oferă o vedere de ansamblu a evoluției pacientului prin intermediul unui grafic în care sunt evidențiate evenimentele prin care a trecut pacientul (mastectomie, tratament paliativ, chimioterapie, monitorizare), dar și reacțiile adverse cu care acesta s-a confruntat. Mai mult decât atât, detaliile pacientului, precum și ale proprietarului sunt mereu la dispoziție. *Modulul de creare cont* este necesar pentru a putea stabili o comunicare strânsă între cadrele medicale și pacient. După crearea contului de utilizator de către medic, proprietarul va primi un e-mail și un SMS în care acesta va fi invitat să folosească aplicația mobilă. *Modulul de notificări* presupune ca, în mod recurent, proprietarul să fie invitat să completeze un chestionar selectat de cadrele medicale, ce cuprinde întrebări referitoare la reacțiile adverse apărute sau la alte informații de interes. Dacă un proprietar nu completează chestionarul într-o anumită zi, acesta va fi notificat din nou zilele următoare, pentru a nu pierde date legate de pacient. *Modulul de calendar* este cel care oferă o vedere de ansamblu a tuturor evenimentelor dintr-o anumită lună, afișând informații despre pacienții consultați în fiecare zi.

Aplicația mobilă include 6 module. După autentificare, *managementul contului* este primul modul prezentat proprietarului, ce îi oferă posibilitatea de a se loga, de a schimba fotografia pacientului și de a întrerupe monitorizarea în cazul în care nu se mai dorește colaborarea. Următoarele două module (*Chestionare deschise /închise*) îi oferă proprietarului posibilitatea de a completa un chestionar format din mai multe întrebări, pentru a putea transmite către cadrele medicale informații despre evoluția pacientului din ultima perioadă. Chiar înaintea finalizării chestionarului, proprietarul poate adăuga și notițe, dacă acesta consideră ce este necesar. Totodată, modulul oferă proprietarilor posibilitatea să vadă un istoric al chestionarelor completate în trecut. Al patrulea modul este de *chat*, un spațiu de interacțiune ce oferă proprietarilor posibilitatea să comunice între ei. Modulul de *întrebări și răspunsuri* este cel prin care preîntâmpinăm posibilele neclarități ale proprietarilor și oferim proactiv o listă de întrebări și răspunsuri din aria de oncologie. *Întreruperea monitorizării* este ultimul modul; acesta va fi

folosit atunci când proprietarul decide că monitorizarea nu mai trebuie să continue. Pentru a finaliza pasul, acesta trebuie să precizeze motivul pentru care dorește să întrerupă legătura, deoarece cauza poate fi o informație valoroasă pentru cadrele medicale.

Aplicația realizată integrează o serie de aspecte care o fac să fie un instrument valoros în medicina veterinară modernă, atât pentru clinică, cât și pentru cercetare, deoarece va asigura o monitorizare mai riguroasă, contribuind la reducerea cazurilor pierdute din studiu (*lost to follow up*) și a abandonului în terapie, conlucrând pentru o creștere în calitatea vieții pacienților.

Capitolul 10, intitulat „*Concluzii generale*”, sintetizează rezultatele cercetării, oferind o viziune generală asupra tezei, precum și o serie de sugestii și recomandări în privința patologiilor glandei mamare la canide și feline.

La finalul lucrării sunt prezentate sursele bibliografice din literatura de specialitate, națională și internațională, utilizate pe parcursul cercetărilor.