

Metode alternative și integrative în tratamentul cancerului la câine Alternative and integrative methods in the treatment of cancer in dogs

Doma D.A.M., Muselin F., Dumitrescu E., Ardelean (Rusu) L.M., Cocoș D., Folescu M., Doma A.O.,
Grigorescu C.C., Cristina RT.
Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

*Corresponding author: dao_west@yahoo.com

Cuvinte-cheie: oncologie canină, terapii alternative, medicină integrativă, fitoterapie.

Keywords: canine oncology, alternative therapies, integrative medicine, phytotherapy.

Rezumat

Cancerul reprezintă una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate la câinele adult și geriatric. În ultimele două decenii, pe lângă abordările convenționale (chirurgie, chimioterapie, radioterapie), interesul pentru metodele alternative și integrative de tratament a crescut semnificativ. Aceste strategii urmăresc nu doar controlul progresiei tumorale, ci și îmbunătățirea calității vieții, reducerea efectelor adverse ale terapiei convenționale și susținerea mecanismelor endogene de apărare ale organismului. Prezentul articol de tip review sintetizează datele actuale din literatura științifică privind metodele alternative și integrative utilizate în oncologia canină, cu accent pe nutriția oncologică, fitoterapia, suplimentele nutritive, imunoterapia complementară și terapiile psihosociale.

Abstract

Cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality in adult and geriatric dogs. In the last two decades, in addition to conventional approaches (surgery, chemotherapy, radiotherapy), interest in alternative and integrative treatment methods has increased significantly. These strategies aim not only to control tumor progression, but also to improve the quality of life, reduce the adverse effects of conventional therapy and support the body's endogenous defense mechanisms. This review article synthesizes current data from the scientific literature on alternative and integrative methods used in canine oncology, with emphasis on oncological nutrition, phytotherapy, nutritional supplements, complementary immunotherapy and psychosocial therapies.

Introducere

Neoplaziile spontane la câine prezintă numeroase similitudini biologice, moleculare și clinice cu cancerul uman, fapt ce a condus la dezvoltarea oncologiei comparative ca domeniu de cercetare și practică clinică ^(17,34)

Creșterea speranței de viață a animalelor de companie, alături de expunerea comună la factori de mediu oncogeni, a determinat o incidență tot mai mare a patologiei neoplazice la câine ⁽⁵¹⁾.

Deși chirurgia, chimioterapia și radioterapia reprezintă standardul terapeutic actual, eficiența acestora este adesea limitată de toxicitate, dezvoltarea rezistenței la

tratament și impactul negativ asupra calității vieții pacientului ⁽¹⁴⁾.

În acest context, medicina veterinară modernă tinde către un model integrativ, în care terapiile alternative sunt utilizate ca adjuvanți ai tratamentelor convenționale, pe baza dovezilor științifice disponibile ⁽³²⁾.

În plus, câinele este recunoscut în prezent ca un model translational valoros pentru studiul cancerului, datorită apariției spontane a neoplaziilor într-un context imunocompetent și unui microambiant tumoral comparabil cu cel uman ⁽²⁰⁾

Similaritățile genetice și moleculare dintre tumorile canine și cele umane, inclusiv alterările căilor de semnalizare implicate în

proliferație, angiogeneză și evaziune imună, susțin relevanța oncologiei comparative în dezvoltarea de strategii terapeutice inovatoare (17,21).

Totodată, limitările terapiilor convenționale au determinat un interes crescând pentru abordările care vizează nu doar distrugerea masei tumorale, ci și susținerea organismului gazdă, prin optimizarea statusului metabolic, imunologic și funcțional (14, 31).

În acest context, medicina integrativă se conturează ca o direcție complementară rațională, menită să îmbunătățească prognosticul și calitatea vieții pacientului oncologic canin, fără a substitui tratamentele validate clinic.

Medicina alternativă și integrativă

Conform Institutului Național al Cancerului, terapiile complementare sunt utilizate împreună cu medicina convențională, în timp ce terapiile alternative sunt aplicate în locul acesteia.

În oncologia canină, majoritatea abordărilor analizate se încadrează în medicina integrativă, care urmărește pacientul ca un tot funcțional, integrând componenta biologică, nutrițională, imunologică și psihosocială (21).

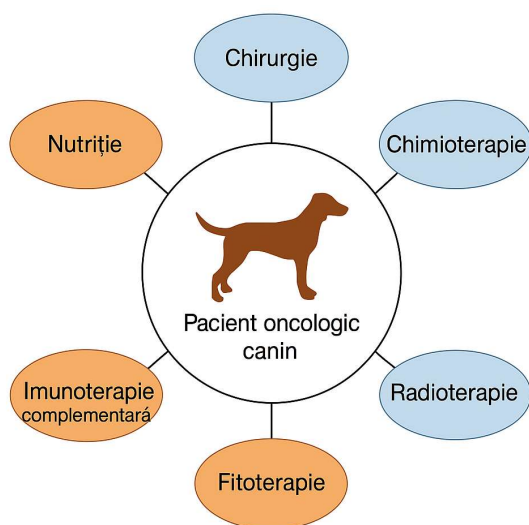


Figura 1. Model conceptual al medicinei integrative în oncologia canină.

Nutriția oncologică la câine - Particularități ale metabolismului tumoral

Celulele neoplazice prezintă o reorganizare profundă a metabolismului energetic, fenomen cunoscut sub denumirea de reprogramare metabolică tumorală, considerat în prezent unul dintre „hallmark-urile” cancerului.

Cea mai cunoscută caracteristică este preferința pentru glicoliza aerobă, chiar și în condiții de oxigenare adecvată, proces descris inițial de Otto Warburg și cunoscut sub numele de *efectul Warburg* (21,49).

În mod normal, celulele sănătoase utilizează fosforilarea oxidativă mitocondrială ca sursă principală de ATP, un proces eficient energetic. În contrast, celulele tumorale convertesc glucoza în lactat prin glicoliză, cu un randament energetic aparent inferior, dar cu avantaje biologice semnificative.

Această adaptare metabolică permite nu doar producerea rapidă de ATP, ci și generarea de intermediari metabolici necesari biosintezei de nucleotide, aminoacizi și lipide, indispensabili proliferării celulare accelerate (19).

La câine, similar cancerului uman, numeroase studii au demonstrat supraexpresia transportorilor de glucoză (GLUT1, GLUT3) în diverse tipuri de tumori, inclusiv limfoame, osteosarcoame și tumori mamare, indicând o dependență crescută de aportul glucidic (10)

Această hiperglicoliză tumorală este susținută de activarea unor căi oncogenice majore, precum PI3K / Akt / mTOR și HIF-1 α , care stimulează expresia enzimelor glicolitice și inhibă utilizarea eficientă a ciclului Krebs (48).

În paralel, metabolismul lipidic este relativ insuficient exploatat de majoritatea celulelor tumorale.

Deși unele tumori pot utiliza acizii grași în scop biosintetic, capacitatea lor de a oxida lipidele ca sursă majoră de energie este limitată comparativ cu țesuturile sănătoase.

Acest aspect are implicații clinice directe, deoarece organismul gazdă (inclusiv țesutul muscular și sistemul nervos) își poate adapta metabolismul pentru a utiliza eficient lipidele, în timp ce celulele tumorale rămân dependente de glucoză (36,42).

Un alt element important al metabolismului tumoral este acidificarea microambientului tumoral, determinată de acumularea lactatului. Acest mediu acid favorizează invazia tumorală, angiogeneza și evaziunea imună, inhibând funcția limfocitelor T și a celulelor NK (15).

Astfel, metabolismul tumoral nu este doar un mecanism de producere a energiei, ci și un instrument de remodelare a microambientului în favoarea progresiei neoplazice.

Din perspectiva oncologiei veterinare, aceste particularități metabolice reprezintă fundamentul rațional al intervențiilor nutriționale oncologice, în special al dietelor hipolucidice și hiperlipidice.

Reducerea disponibilității glucozei poate limita substratul energetic al celulelor tumorale, în timp ce creșterea aportului lipidic susține necesarul energetic al gazdei și poate contribui la prevenirea cașexiei neoplazice (31,46)

Totodată, controlul metabolic poate influența răspunsul la chimioterapie și inflamația sistemică asociată cancerului.

În concluzie, reprogramarea metabolică tumorală la câine reprezintă un proces complex, multifactorial, cu similitudini marcante față de cancerul uman. Înțelegerea acestor mecanisme oferă un cadru științific solid pentru integrarea strategiilor nutriționale și metabolice ca adjuvant în managementul oncologic canin, justificând includerea acestora în abordările moderne de medicină integrative.

Dietele hipoglucidice și hiperlipidice

Intervențiile nutriționale reprezintă o componentă esențială a abordării integrative în oncologia canină, având ca obiectiv

principal susținerea metabolismului gazdei și limitarea avantajelor metabolice ale celulelor tumorale.

Dietele hipoglucidice și hiperlipidice se bazează pe particularitățile metabolice ale tumorilor, caracterizate prin dependența crescută de glucoză și utilizarea ineficientă a lipidelor ca sursă energetică (21,42).

Reducerea aportului de carbohidrați are rolul de a limita disponibilitatea glucozei circulante, principalul substrat energetic al celulelor neoplazice.

Studiile experimentale și clinice din oncologia veterinară au arătat că scăderea fracției glucidice din dietă poate diminua fluxul glicolitic tumoral, cu potențial efect de încetinire a proliferării celulare și de reducere a producției de lactat în microambientul tumoral (18).

În plus, controlul glicemiei poate contribui la scăderea inflamației sistemice și la optimizarea răspunsului imun antitumoral. Aportul lipidic crescut, în special sub formă de acizi grași cu lanț lung, reprezintă o sursă energetică eficientă pentru organismul gazdă, fără a furniza un substrat preferențial pentru celulele tumorale.

Acizii grași omega-3 (acidul eicosapentaenoic - EPA și respective, acidul docosahexaenoic - DHA) au demonstrat efecte antiinflamatorii, antiangiogenice și potențial antitumorale, fiind asociați cu menținerea masei corporale și reducerea severității cașexiei neoplazice la câine (46, 49).

De asemenea, s-a evidențiat că dietele bogate în lipide pot îmbunătăți toleranța la chimioterapie și pot reduce pierderile de greutate asociate tratamentului citotoxic (19).

Componenta proteică a dietei trebuie atent ajustată, având în vedere necesarul crescut de aminoacizi pentru menținerea masei musculare, refacerea tisulară și funcționarea optimă a sistemului imun.

În contextul cașexiei neoplazice, un aport proteic insuficient accelerează pierderea masei musculare și agravează prognosticul. Prin urmare, dietele oncologice trebuie să asigure un conținut proteic de înaltă calitate

biologică, adaptat stadiului bolii și statusului metabolic al pacientului (10, 42).

Un alt aspect relevant este raportul dintre macronutrienți și impactul acestuia asupra insulinemiei și factorilor de creștere asociați insulinei (IGF-1), care pot stimula proliferarea tumorală.

Dietele hipoglucidice pot contribui la reducerea hiperinsulinemiei și a semnalizării pro-tumorale mediate de axa insulină-IGF, un mecanism intens studiat în oncologia comparativă (48).

Tabelul 1.
Dinamica macro-nutrienților și rolul lor

Macronutrientul	Procent din aportul energetic total (%)	Rol principal în oncologia canină	Considerații clinice
Lipide	45–60%	Sursă energetică eficientă pentru gazdă; nu este utilizată preferențial de celulele tumorale	Se recomandă lipide de calitate, bogate în acizi grași omega-3 (EPA, DHA); pot reduce inflamația și cașexia
Proteine	25–35%	Menținerea masei musculare, susținerea sistemului imun, refacere tisulară	Proteine cu valoare biologică ridicată; ajustare în funcție de funcția renală și hepatică
Carbhidrați	5–15%	Aport energetic limitat	Reducerea substratului energetic pentru glicoliza tumorală; se evită carbhidrații rafinați
Fibre	5–10% (din substanță uscată)	Susținerea sănătății gastrointestinale și a microbiotei	Preferabil fibre fermentabile; excesul poate reduce digestibilitatea
Acizi grași omega-3 (EPA+DHA)	≥ 1,5–2% din substanța uscată	Efect antiinflamator, antiangiogenic, anticachectic	Dozaj adaptat greutatea corporale și toleranței digestive
Micronutrienți (vitamine, minerale)	Conform necesarului fiziologic	Susținerea funcțiilor metabolice și antioxidante	Evitarea supradozării, mai ales în timpul chimioterapie

Repartiția macronutrienților (**Tabelul 2**) recomandată în dietele oncologice canine este direct corelată cu diferențele fundamentale dintre metabolismul energetic al celulei normale și cel al celulei tumorale, ilustrate în (**Figura 2**).

După cum se observă, celulele tumorale utilizează predominant glicoliza aerobă, fiind dependente de aportul glucidic și caracterizate printr-un consum crescut de glucoză și o producție accentuată de lactat.

În acest context, limitarea aportului de carbhidrați la 5–15% din energia totală are rolul de a reduce disponibilitatea substratului energetic preferențial al tumorii și de a diminua avantajul metabolic conferit de efectul Warburg.

În opoziție, celulele normale ale gazdei își păstrează capacitatea de a utiliza eficient metabolismul oxidativ mitocondrial, inclusiv

oxidarea acizilor grași, fapt care justifică creșterea aportului lipidic la 45–60% din energia totală.

Această adaptare nutrițională permite susținerea necesarului energetic al organismului fără a stimula proliferarea tumorală, contribuind totodată la reducerea inflamației sistemice și a cașexiei neoplazice.

Aportul proteic moderat-crescut (25–35%) completează această strategie metabolică, asigurând menținerea masei musculare și susținerea funcției imunitare, în condițiile în care celulele tumorale deturneză aminoacizii pentru biosinteză.

Astfel, datele prezentate în (**Figura 2**) oferă fundamentul fiziopatologic al intervențiilor nutriționale sintetizate în tabel, susținând integrarea dietelor hipoglucidice și hiperlipidice ca adjuvant rațional în managementul oncologic canin.

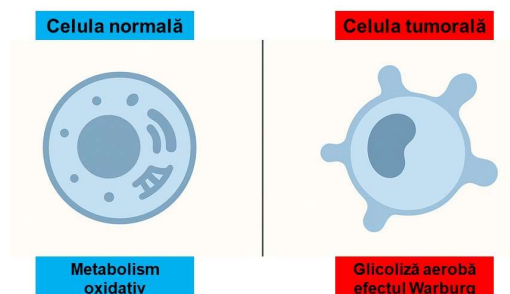


Figura 2. Diferențe între metabolismul energetic al celulei normale și al celulei tumorale (adaptat Doma, după Selting et al. ⁹)

Tabelul 2

Principalele elemente ale metabolismului celular

Metabolismul oxidativ (celula normală)	Glicoliza aerobă (efectul Warburg – celula tumorală)
Localizare mitocondrială	Producerea ATP independentă de oxigen
Producerea energiei are loc predominant în mitocondrii, prin ciclul Krebs și fosforilare oxidativă	Celulele tumorale produc energie prin glicoliză chiar și în prezența oxigenului.
Eficiență energetică ridicată	Randament energetic scăzut / glucoză
Oxidarea completă a unei molecule de glucoză generează aproximativ 36–38 molecule de ATP .	Glicoliza produce doar 2 molecule de ATP , necesitând un consum crescut de glucoză.
Consum crescut de oxigen	Supra-exprimarea transportorilor de glucoză (GLUT)
Oxigenul este esențial ca acceptor final de electroni în lanțul respirator mitocondrial.	Crește captarea glucozei pentru a susține nevoile energetice și biosintetice.
Producție minimă de lactat	Conversia piruvatului în lactat
Piruvatul este transformat în acetil-CoA, nu în lactat, menținând pH-ul intracelular fiziologic.	Lactatul este acumulat și exportat extracelular, determinând acidificarea microambientului tumoral
Homeostazie metabolică stabilă	Susținerea biosintezei celulare
Metabolismul oxidativ susține funcțiile celulare normale, diferențierea și supraviețuirea pe termen lung.	Intermediarii glicolitici sunt deviați către sinteza de nucleotide, aminoacizi și lipide.
Utilizare eficientă a lipidelor și aminoacizilor	Activarea căilor oncogenice
Acizii grași și aminoacizii pot fi oxidați eficient pentru producerea de energie.	Căi precum PI3K/Akt/mTOR și HIF-1α stimulează enzimele glicolitice și inhibă metabolismul mitocondrial.
Nivel redus de stres oxidativ adaptativ	Avantaj adaptativ tumoral
Speciile reactive de oxigen sunt controlate de mecanisme antioxidante fiziologice.	Favorizează proliferarea rapidă, angiogeneza, invazia tumorală și evaziunea răspunsului imun.

Suplimentele nutritive și antioxidanții

Suplimentele nutritive și antioxidanții reprezintă o categorie frecvent utilizată în oncologia canină integrative (**Tabelul 3**), având ca scop principal reducerea stresului oxidativ, susținerea funcțiilor metabolice și ameliorarea efectelor adverse asociate bolii neoplazice și tratamentelor citotoxice. Stresul oxidativ joacă un rol important în carcinogeneză, progresia tumorală și cașexia neoplazică, fiind rezultatul unui dezechilibru între producerea speciilor reactive de oxigen (ROS) și capacitatea antioxidantă a organismului (^{14, 51}).

Antioxidanții clasici: vitamine și oligoelemente

Vitaminele antioxidante, în special *vitamina C* (acidul ascorbic) și *vitamina E* (α -tocoferolul), sunt implicate în neutralizarea radicalilor liberi și protecția structurilor celulare, inclusiv a lipidelor membranare și a ADN-ului. În oncologia veterinară, aceste vitamine sunt utilizate ca adjuvanți pentru limitarea toxicității oxidative induse de inflamația cronică și de terapiile citotoxice (^{42,47}).

Seleniul, oligoelement esențial, este cofactor al glutatation-peroxidazei și contribuie la menținerea homeostaziei redox și a funcției imune. Deficitul de seleniu a fost asociat cu disfuncții imunitare și cu o susceptibilitate crescută la stres oxidativ, inclusiv în context oncologic (³⁹).

Beta-carotenul, precursorul vitaminei A, exercită efecte antioxidante și imunomodulatoare, fiind implicat în reglarea diferențierii celulare și a funcției imunitare.

Totuși, datele actuale sugerează că suplimentarea excesivă cu antioxidanți liposolubili trebuie abordată cu prudență, întrucât poate interfera cu mecanismele citotoxice ale chimioterapiei și radioterapiei, ce se bazează parțial pe generarea ROS ⁽²⁴⁾.

Rolul coenzimei Q10 și suportul mitocondrial

Coenzima Q10 (ubiquinona) joacă un rol central în lanțul respirator mitocondrial și în producerea de ATP, având totodată proprietăți antioxidante. În oncologia canină, suplimentarea cu coenzimă Q10 este considerată benefică pentru susținerea funcției mitocondriale a celulelor sănătoase și pentru reducerea oboseții și a stresului oxidativ asociate bolii cronice ⁽²⁶⁾.

Deși dovezile clinice directe sunt limitate, datele experimentale susțin rolul său adjuvant în menținerea statusului energetic al pacientului.

Acizii grași omega-3 și controlul inflamației

Acizii grași polinesaturați omega-3, în special acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA), sunt printre cele mai bine studiate suplimente în oncologia veterinară.

Aceștia exercită efecte antiinflamatorii, antiangiogenice și pot modula compoziția membranelor celulare, influențând semnalizarea intracelulară și răspunsul imun ^(11,46)

Studiile clinice la câine au demonstrat că suplimentarea cu omega-3 poate reduce severitatea cașexiei neoplazice, poate contribui la menținerea masei corporale și poate îmbunătăți toleranța la chimioterapie ⁽³¹⁾.

Tabelul. 3

Suplimente nutritive și antioxidanți utilizați ca adjuvanți în oncologia canină: mecanisme, beneficii și riscuri

Supliment	Mecanisme biologice principale	Beneficii potențiale în oncologia canină	Riscuri și limitări
Vitamina C	<ul style="list-style-type: none"> • neutralizarea speciilor reactive de oxigen (ROS); • susținerea collagenogenezei; • efect imunomodulator 	<ul style="list-style-type: none"> • reducerea stresului oxidativ; • susținerea imunității; • ameliorarea stării generale 	<ul style="list-style-type: none"> • doze mari pot interfera cu terapiile citotoxice dependente de ROS
Vitamina E (α-tocoferol)	<ul style="list-style-type: none"> • protecția lipidelor membranare; • prevenirea peroxidării lipidice 	<ul style="list-style-type: none"> • protecția integrității celulare; • reducerea toxicității oxidative 	<ul style="list-style-type: none"> • supradozarea poate diminua eficiența radioterapiei și chimioterapiei
Seleniu	<ul style="list-style-type: none"> • cofactor al glutatation-peroxidazei; • reglarea homeostaziei redox; • suport imun 	<ul style="list-style-type: none"> • susținerea funcției antioxidante și imune 	<ul style="list-style-type: none"> • fereastră terapeutică îngustă; • risc de toxicitate la supradozare
Beta-caroten	<ul style="list-style-type: none"> • activitate antioxidantă; • precursor al vitaminei A; • reglarea diferențierii celulare 	<ul style="list-style-type: none"> • suport imun și antioxidant; • potențial protector celular 	<ul style="list-style-type: none"> • administrarea excesivă poate avea efect pro-oxidant în anumite contexte
Coenzima Q10	<ul style="list-style-type: none"> • rol în lanțul respirator mitocondrial; • efect antioxidant 	<ul style="list-style-type: none"> • susținerea producției ATP; • reducerea oboseții și stresului oxidativ 	<ul style="list-style-type: none"> • dovezi clinice limitate; • necesită evaluare individuală
Omega-3 (EPA, DHA)	<ul style="list-style-type: none"> • efect antiinflamator; • modularea eicosanoizilor; • influențarea semnalizării celulare 	<ul style="list-style-type: none"> • reducerea inflamației; • limitarea cașexiei; • îmbunătățirea toleranței la chimioterapie 	<ul style="list-style-type: none"> • tulburări digestive la doze mari; • risc de dezechilibru lipidic
Arginină	<ul style="list-style-type: none"> • susținerea funcției imune; • precursor al oxidului nitric 	<ul style="list-style-type: none"> • potențial suport al imunității și masei musculare 	<ul style="list-style-type: none"> • stimulează căi pro-tumorale; • utilizare prudentă
Complexe antioxidante combinate	<ul style="list-style-type: none"> • sinergism antioxidant; suport metabolic general 	<ul style="list-style-type: none"> • ameliorarea calității vieții; • reducerea stresului oxidativ 	<ul style="list-style-type: none"> • risc crescut de interacțiuni cu terapiile oncologice

Considerații privind siguranța și interacțiunile terapeutice

Un aspect esențial în utilizarea suplimentelor nutritive și a antioxidantilor este corelarea acestora cu tratamentele oncologice convenționale.

Administrarea necontrolată sau în doze excesive poate diminua eficiența chimioterapiei sau radioterapiei prin neutralizarea ROS necesare efectului citotoxic (7,24).

Prin urmare, suplimentarea trebuie individualizată, bazată pe evaluarea statusului nutrițional și metabolic al pacientului și realizată sub supraveghere medical-veterinară.

Fitoterapia cu potențial anticancerigen

Plantele cu efect imunomodulator

Plantele cu efect imunomodulator ocupă un loc central în abordările integrative ale oncologiei canine, având ca obiectiv principal susținerea răspunsului imun al gazdei într-un context caracterizat frecvent prin imunosupresie indusă de boala neoplazică și de terapiile citotoxice.

Dintre acestea, *Echinacea purpurea* și *Astragalus membranaceus* sunt printre cele mai studiate și utilizate specii, atât în medicina veterinară, cât și în cea umană (8,14).

Echinacea purpurea este recunoscută pentru capacitatea sa de a stimula imunitatea înăscută prin activarea macrofagelor, neutrofilelor și celulelor dendritice.

Studiile farmacologice au demonstrat că polizaharidele, alcamidele și derivații fenolici din *Echinacea* pot crește fagocitoza, secreția de citokine proinflamatorii (IL-1, IL-6, TNF- α) și activitatea celulelor NK, mecanisme esențiale în controlul inițial al progresiei tumorale (4).

În oncologia canină, *Echinacea* este utilizată preponderent ca adjuvant pentru susținerea imunității nespecifice, în special în

perioadele de stres imunologic asociate chimioterapiei.

Astragalus membranaceus, plantă utilizată de secole în medicina tradițională chineză, prezintă un profil imunomodulator complex, cu efecte documentate asupra imunității celulare și umorale.

Principalii constituenți activi – astragalosidele și polizaharidele – stimulează proliferarea limfocitelor T, activitatea celulelor NK și producția de interferon- γ , contribuind la potențarea răspunsului imun antitumoral (12).

În plus, *Astragalus* a fost asociat cu reducerea mielosupresiei induse de chimioterapie și cu îmbunătățirea toleranței la tratamentele oncologice, aspecte deosebit de relevante în managementul pacientului canin (2).

Datele din oncologia comparativă sugerează că aceste plante nu acționează direct citotoxic asupra celulelor tumorale, ci modulează microambientul imun, favorizând recunoașterea și eliminarea celulelor neoplazice de către sistemul imun al gazdei (8,17).

Acest mecanism este deosebit de important în contextul conceptului modern conform căruia eficiența terapiei oncologice este strâns legată de integritatea răspunsului imun (Figura 3).

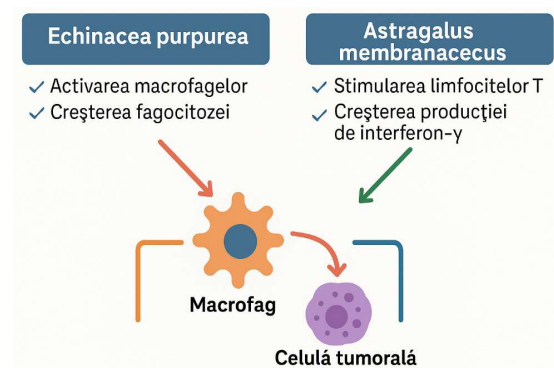


Figura 3. Mecanisme imunomodulatoare

Cu toate acestea, utilizarea plantelor imunomodulatoare trebuie realizată cu prudență. Administrarea lor concomitent cu imunoterapii moderne sau în anumite neoplazii cu componentă inflamatorie

accentuată necesită evaluare individuală, pentru a evita stimularea excesivă a unor căi pro-tumorale (29)

Din acest motiv, includerea *Echinacea* și *Astragalus* în protocoalele oncologice canine trebuie să fie bazată pe monitorizare clinică atentă și integrare într-un plan terapeutic multimodal.

Extracte cu efect antitumoral

Uncaria tomentosa, *Ganoderma lucidum* și *Grifola frondosa* au fost asociate cu activarea celulelor NK, inhibarea angiogenezei și inducerea apoptozei celulelor tumorale (14,20).

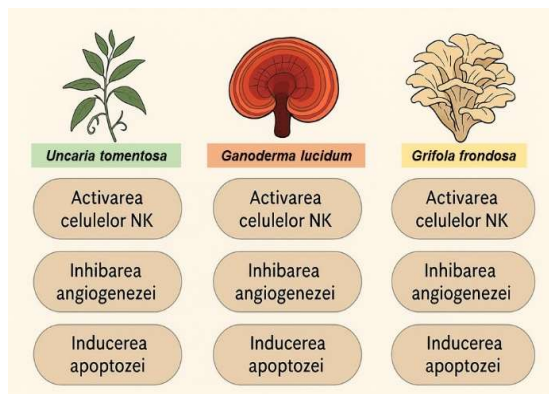


Figura 4. Extracte cu efect antitumoral

Fitoterapia cu efect antitumoral reprezintă o componentă importantă a medicinei integrative în oncologia canină (Tabelul 4), având ca obiectiv principal modularea mecanismelor biologice implicate în progresia neoplazică.

Dintre extractele cel mai frecvent investigate și utilizate se remarcă *Uncaria tomentosa*, *Ganoderma lucidum* și *Grifola frondosa*, pentru care există date experimentale și clinice ce susțin rolul lor adjuvant în managementul cancerului (9,14,20).

Uncaria tomentosa (Cat's Claw) conține alcaloizi oxindolici pentaciclici, polifenoli și glicozide cu efecte imunomodulatoare și antitumorale.

Studiile au arătat că aceste substanțe pot stimula activitatea celulelor NK și a

macrofagelor, crescând capacitatea sistemului imun de a recunoaște și elimina celulele neoplazice (40)

De asemenea, *Uncaria tomentosa* a demonstrat capacitatea de a inhiba proliferarea tumorală prin inducerea apoptozei și blocarea ciclului celular, precum și prin reducerea stresului oxidativ și a inflamației cronice, factori implicați în progresia cancerului (37)

În oncologia veterinară, extractele de Cat's Claw sunt utilizate ca adjuvanți pentru susținerea imunității și pentru îmbunătățirea toleranței la terapiile citotoxice.

Ganoderma lucidum (Reishi) este una dintre cele mai studiate ciuperci medicinale, fiind bogată în polizaharide (β -glucani) și triterpenoide cu efecte biologice complexe.

Polizaharidele din *Ganoderma* stimulează imunitatea celulară prin activarea macrofagelor, limfocitelor T și a celulelor NK, în timp ce triterpenoidele au fost asociate cu inhibarea angiogenezei tumorale și cu inducerea apoptozei în diferite linii celulare neoplazice (50).

În plus, *Ganoderma lucidum* poate modula microambientul tumoral prin reducerea secreției de citokine proinflamatorii și prin interferența cu căile de semnalizare implicate în supraviețuirea tumorală, precum NF- κ B și VEGF (6).

Grifola frondosa (Maitake) este recunoscută pentru conținutul ridicat de β -glucani, în special fracțiunea D, care a fost asociată cu efecte imunostimulatoare și antitumorale semnificative. Studiile experimentale indică faptul că extractele de Maitake pot crește activitatea celulelor NK și a limfocitelor citotoxice, pot inhiba angiogeneza și pot induce apoptoza celulelor tumorale (23).

În oncologia comparativă, Maitake a fost evaluată ca adjuvant în asociere cu chimioterapia, sugerând un potențial efect de sinergism și de reducere a efectelor adverse ale tratamentelor citotoxice.

Un aspect comun acestor extracte este faptul că efectele lor antitumorale sunt

predominant indirecte, prin modularea răspunsului imun și a microambientului tumoral, mai degrabă decât prin citotoxicitate directă. Această caracteristică le conferă un

profil de siguranță relativ favorabil, dar impune utilizarea lor exclusiv ca terapii adjuvante, nu ca substitut al tratamentelor oncologice standard (9,17).

Tabelul 4

Sinteză comparativă a principalelor extracte cu efect antitumoral utilizate în medicina integrativă oncologică veterinară (14,20,23,50)

Extract / specie	Principalele substanțe active	Mecanisme biologice principale	Efecte clinice potențiale în oncologia canină
Uncaria tomentosa (Cat's Claw)	alcaloizi oxindolici, pentaciclici, polifenoli, glicozide	<ul style="list-style-type: none"> • Activarea celulelor NK și a macrofagelor • Stimularea fagocitozei • Inducerea apoptozei • Efect antioxidant și antiinflamator 	<ul style="list-style-type: none"> • Susținerea imunității compromise • Reducerea inflamației cronice asociate cancerului • Potențial adjuvant în limitarea progresiei tumorale
Ganoderma lucidum (Reishi)	β-glucani, triterpenoide, steroli	<ul style="list-style-type: none"> • Activarea imunității celulare (NK, limfocite T) • Inhibarea angiogenezei (↓ VEGF) • Inducerea apoptozei • Modularea căilor NF-κB 	<ul style="list-style-type: none"> • Îmbunătățirea răspunsului imun antitumoral • Creșterea toleranței la chimioterapie • Posibil efect antiangiogenic adjuvant
Grifola frondosa (Maitake)	β-glucani (fracțiunea D), heteropolizaharide	<ul style="list-style-type: none"> • Stimularea activității celulelor NK • Activarea limfocitelor citotoxice • Inhibarea angiogenezei • Inducerea apoptozei 	<ul style="list-style-type: none"> • Susținerea imunității antitumorale • Reducerea efectelor adverse ale terapiei citotoxice • Potențial sinergism cu chimioterapia

Imunoterapia complementară

Imunoterapia complementară reprezintă o componentă esențială a abordării integrative în oncologia canină, având ca obiectiv principal susținerea și modularea răspunsului imun al gazdei, într-un context în care atât boala neoplazică, cât și terapiile convenționale induc frecvent imunosupresie.

În ultimii ani, cercetările din oncologia comparativă au demonstrat că eficiența controlului tumoral este strâns legată de competența sistemului imun și de interacțiunea acestuia cu microambientul tumoral (17,34).

În oncologia canină, imunoterapia complementară include un spectru larg de intervenții, de la nutriție și fitoterapie imunomodulatoare, până la strategii biologice și terapeutice cu efect indirect asupra microambientului tumoral.

Aceste intervenții nu urmăresc în mod direct citotoxicitatea tumorală, ci creșterea activității celulelor NK, a limfocitelor T citotoxice și a macrofagelor, precum și

reducerea mecanismelor de evaziune imună dezvoltate de tumori (19,29).

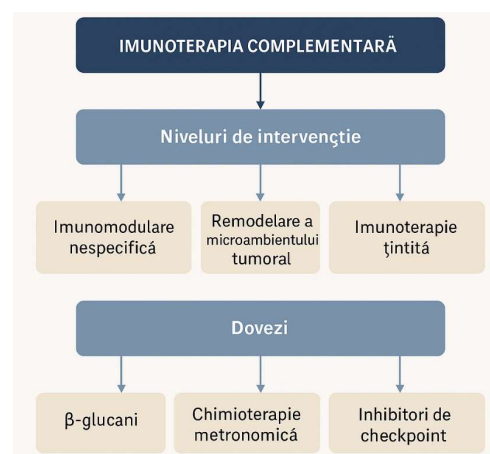


Figura 5. Imunoterapia complementară în oncologia canină

Un domeniu de interes major este reprezentat de imunoterapia modernă bazată pe inhibarea punctelor de control imun (immune checkpoints), în special axa PD-1/PD-L1.

Studii recente efectuate la câine au demonstrat expresia PD-L1 în diverse tumori

canine, inclusiv melanom oral malign, osteosarcom și carcinom mamar, sugerând mecanisme de imunopresie similare celor descrise în oncologia umană (27)

Primele studii clinice cu anticorpi anti-PD-1 la câine indică un profil de siguranță acceptabil și un potențial beneficiu clinic în cazuri selectate, deschizând perspective pentru integrarea imunoterapiei țintite și în medicina veterinară (28).

În paralel, imunomodularea nespecifică prin nutraceutice și extracte naturale rămâne o componentă centrală a imunoterapiei complementare. β -glucanii derivați din ciuperci medicinale (ex. *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*) au fost asociați cu stimularea imunității înnăscute și cu fenomenul de „trained immunity”, prin activarea macrofagelor și a celulelor NK, contribuind la creșterea capacității organismului de a recunoaște și elimina celulele tumorale (30,50).

Aceste mecanisme sunt susținute de studii experimentale și de date preclinice relevante pentru oncologia comparativă.

Un alt exemplu de strategie cu rol imunomodulator este chimioterapia metronomică, caracterizată prin administrarea continuă a unor doze mici de agenți citotoxici.

Dincolo de efectul antiangiogenic, această abordare influențează microambientul tumoral prin reducerea populațiilor de celule imunopresoare și prin facilitarea infiltrării limfocitelor T efectoare (46).

În oncologia canină, chimioterapia metronomică este considerată o punte între tratamentele convenționale și imunoterapia complementară, fiind utilizată frecvent în protocoale integrative.

De asemenea, sunt investigate terapii biologice și imunomodulatoare adjuvante, precum extractele standardizate de *Viscum album*, care au demonstrat capacitatea de a modula secreția de citokine, de a stimula imunitatea celulară și de a îmbunătăți toleranța la tratamentele oncologice (46).

Cu toate acestea, nivelul de evidență clinică în medicina veterinară rămâne variabil, impunând o evaluare critică a fiecărei intervenții.

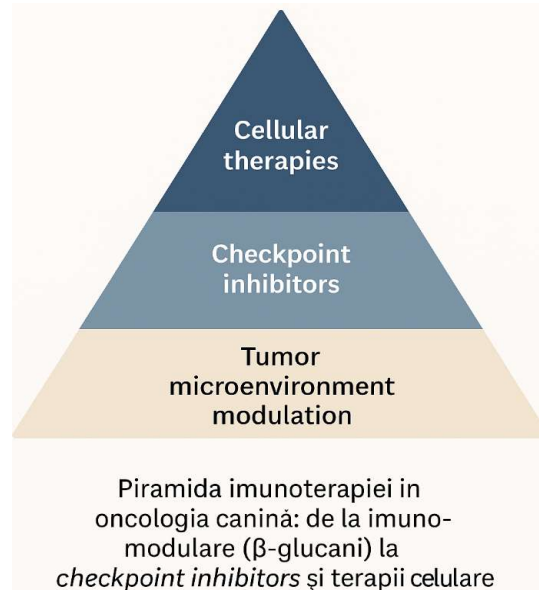


Figura 6. Piramida imunoterapiei in oncologia canină

Terapii psihosociale și interacțiunea om–animal

Interacțiunea om–animal este recunoscută ca intervenție complementară cu impact asupra axei neuro–imuno–endocrine.

Studiile demonstrează reducerea nivelului de cortizol, creșterea secreției de oxitocină și îmbunătățirea calității vieții pacienților oncologici (20)

În medicina veterinară, aceste efecte se reflectă indirect prin complianța crescută a proprietarului și managementul mai eficient al pacientului.

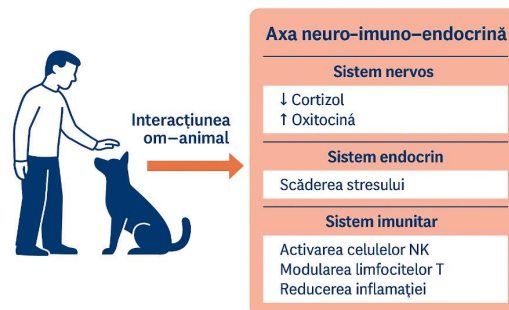


Figura 7. Interacțiunea om-animale

Terapiile psihosociale și, în mod particular, interacțiunea om–animal (Human - Animal Interaction, HAI) sunt recunoscute tot mai frecvent ca intervenții complementare relevante în managementul bolii oncologice, inclusiv în context veterinar.

Aceste abordări vizează axa neuro–imuno–endocrină, prin care factorii emoționali și comportamentali pot influența răspunsul imun, inflamația sistemică și evoluția clinică a bolii (1,20).

Numeroase studii au demonstrat că interacțiunea pozitivă dintre om și animal determină scăderea nivelului de cortizol, hormon central al răspunsului la stres, concomitent cu creșterea secreției de oxitocină, dopamină și endorfine, mediatori implicați în reducerea anxietății și în inducerea stării de bine (5,20)

Din punct de vedere imunologic, reducerea stresului cronic este asociată cu normalizarea funcției limfocitelor T, creșterea activității celulelor NK și diminuarea secreției de citokine proinflamatorii, mecanisme relevante pentru controlul progresiei tumorale (41).

În oncologia umană, terapiile asistate de animale au fost asociate cu ameliorarea simptomelor depresive, reducerea percepției durerii și îmbunătățirea calității vieții pacienților oncologici, inclusiv în stadii avansate de boală (13)

Aceste date sunt relevante pentru oncologia comparativă, întrucât mecanismele neurobiologice implicate sunt conservate între specii.

În medicina veterinară, deși animalul este pacientul, relația emoțională dintre proprietar și câine joacă un rol esențial în managementul bolii, influențând deciziile terapeutice, complianța la tratament și monitorizarea pe termen lung (44).

Stresul proprietarului poate avea un impact indirect, dar semnificativ, asupra pacientului oncologic canin.

Studiile comportamentale au arătat că animalele sunt sensibile la starea emoțională a îngrijitorilor, iar anxietatea acestora poate amplifica comportamentele de stres și disconfort ale animalului, cu potențial impact negativ asupra evoluției clinice (45)

Tabelul 5.

Efecte psiho-sociale, mecanisme biologice și implicații clinice ale interacțiunii om - animal în oncologia canină

Efect psihosocial	Mecanisme neuro–imuno–endocrine implicate	Implicații clinice în oncologia canină
Reducerea stresului și anxietății	↓ cortizol plasmatic; ↑ oxitocină și endorfine; reglarea axei HPA	Îmbunătățirea stării generale a pacientului; toleranță crescută la tratament
Îmbunătățirea stării emoționale a proprietarului	Normalizarea răspunsului la stres;	Creșterea complianței terapeutice și a implicării în îngrijire
Modularea răspunsului imun	reducerea activării simpatice ↑ activitatea celulelor NK; reglarea funcției limfocitelor T; ↓ inflamație sistemică	Potențial suport al controlului progresiei tumorale
Reducerea percepției durerii	Eliberarea de oxitocină și opioizi endogeni	Scăderea necesarului de analgezice; confort crescut
Stabilizarea comportamentului animalului	Reducerea hiperactivării neuroendocrine	Facilitarea examinărilor clinice și a procedurilor terapeutice
Îmbunătățirea relației medic–proprietar–pacient	Comunicare empatică; diminuarea anxietății decizionale	Decizii terapeutice mai informate și urmărire clinică eficientă
Creșterea calității vieții	Efect cumulativ asupra axei neuro–imuno–endocrine	Management holistic optim al pacientului oncologic

Prin urmare, intervențiile care susțin bunăstarea psihologică a proprietarului – consilierea, educația medicală și

comunicarea empatică – pot fi considerate parte integrantă a terapiei psihosociale în oncologia veterinară.

Un alt aspect important este îmbunătățirea complianței terapeutice.

Relația om–animal favorizează implicarea activă a proprietarului în îngrijirea pacientului oncologic, asigurând administrarea corectă a tratamentului, respectarea regimului alimentar și prezentarea regulată la controalele medicale

Acest element este deosebit de relevant în protocoalele integrative, care presupun adesea intervenții complexe și de lungă durată ⁽⁴³⁾.

Concluzii

Datele analizate în acest articol susțin faptul că metodele alternative și integrative constituie o componentă complementară relevantă a oncologiei canine moderne, în special în contextul unei abordări multimodale a pacientului oncologic.

Intervențiile nutriționale, imunomodulatoare, fitoterapeutice și psihosociale pot influența favorabil statusul metabolic, răspunsul imun și calitatea vieții, fără a substitui terapiile oncologice convenționale validate clinic.

Abordarea integrativă se bazează pe înțelegerea complexității biologice a bolii neoplazice și a interacțiunii dintre tumoare, organismul gazdă și microambientul tumoral.

În acest cadru, terapiile complementare pot contribui la ameliorarea efectelor adverse ale tratamentelor standard, la creșterea complianței terapeutice și la optimizarea managementului clinic al pacientului oncologic canin.

Totodată, analiza critică a literaturii evidențiază existența unor limitări semnificative, legate de eterogenitatea nivelului de evidență științifică, lipsa standardizării produselor și insuficiența studiilor clinice randomizate de mari dimensiuni.

Aceste aspecte impun o utilizare prudentă și responsabilă a terapiilor alternative, sub supraveghere medical-

veterinară, cu evaluarea atentă a beneficiilor și riscurilor potențiale.

Din perspectivă universitară și de cercetare, oncologia canină oferă un model valoros pentru investigarea integrată a terapiilor alternative, cu implicații directe pentru oncologia comparativă și dezvoltarea conceptului *One Health / One Medicine*.

Consolidarea colaborării dintre cercetarea fundamentală și practica clinică este esențială pentru validarea acestor intervenții și pentru integrarea lor rațională în protocoalele terapeutice.

Bibliografie

1. Antoni MH, et al. 2006. The influence of psychosocial stress on cancer progression. *Nat Rev Cancer.*; 6(3):240–248.
2. Auyeung KK, Han QB, Ko JK. 2016. Astragalus membranaceus: a review of its protection against inflammation and gastrointestinal cancers. *Am J Chin Med*; 44(1):1–22.
3. Barber MD. 018 The role of nutrition in cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2; 12(4):486–492.
4. Barrett B. 2003 Medicinal properties of Echinacea: a critical review. *Phytomedicine*; 10(1):66–86.
5. Beetz A, Uvnäs-Moberg K, Julius H, Kotrschal K. 2012 Psychosocial and psychophysiological effects of human–animal interactions. *Front Psychol.*; 3:234.
6. Bishop KS, et al. 2015. Ganoderma lucidum: a review of anticancer properties. *Nutrients*; 7(7):543–570.
7. Block KI, et al. 2008 Antioxidants and cancer therapy: balancing risks and benefits. *Integr Cancer Ther*; 7(4):249–260.
8. Block KI, Gyllenhaal C. 2002 Clinical corner: herbal medicine in cancer care. *Integr Cancer Ther*; 1(1):11–29.
9. Block KI, Mead MN. 2003 Immune system effects of echinacea, ginseng, and astragalus: a review. *Integr Cancer Ther*; 2(3):247–267.
10. Bonkobara M. 2015 Dysregulation of glucose metabolism in canine tumors. *J Vet Med Sci.*; 77(9):1097–1104.

11. Calder PC. 2010. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*; 2(3):355–374.
12. Cho WC, Leung KN. 2007. In vitro and in vivo immunomodulating and immunorestorative effects of *Astragalus membranaceus*. *J Ethnopharmacol*; 113(1):132–141.
13. Chur-Hansen A, Stern C, Winefield H. 2010. Gaps in the evidence about companion animals and human health. *J Holist Nurs*; 28(3):187–194.
14. Clemmons RM. 2004. Integrative treatment of cancer in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 34(1):1–20.
15. Colegio OR, et al. 2014. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature*; 513:559–563.
16. Freeman LM. 2017. Cachexia and sarcopenia in dogs with cancer. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 47(5):969–985.
17. Gargiulo S, Vecchiarelli L, Pagni E, Gramanzini M. 2025. The role of canine models of human cancer: overcoming drug resistance through a transdisciplinary “One Health, One Medicine” approach. *Cancers*; 17:2025.
18. Gregor TP, Shofer FS, McClain J, et al. 2018. Canine osteosarcoma as a translational model. *J Bone Miner Res*; 33(4):563–572.
19. Hanahan D, Weinberg RA. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*; 144(5):646–674.
20. Johnson RA, Meadows RL, Haubner JS, Sevedge K. 2003. Human–animal interaction: a complementary/alternative medical intervention for cancer patients. *Am Behav Sci*; 47(1):55–69.
21. Khanna C, Lindblad-Toh K, Vail D, et al. 2006. The dog as a cancer model. *Nat Biotechnol*; 24(9):1065–1066.
22. Kienle GS, Kiene H. 2010. Review article: influence of *Viscum album* on immune parameters. *Integr Cancer Ther*; 9(2):142–157.
23. Kodama N, Komuta K, Nanba H. 2002. Can Maitake mushroom activate natural killer cells? *Int Immunopharmacol*; 2(10):1501–1511.
24. Lawenda BD, et al. 2008. Should antioxidant supplements be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl Cancer Inst*; 100(11):773–783.
25. Liptak JM, et al. 2013. Metronomic chemotherapy in dogs with cancer. *Vet Comp Oncol*; 11(2):89–103.
26. Littarru GP, Tiano L. 2010. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update. *Nutrition*; 26(3):250–254.
27. Maekawa N, et al. 2016. Expression of PD-L1 in canine tumors. *Vet Pathol*; 53(4):802–815.
28. Maekawa N, Konnai S, Okagawa T, et al. 2017. PD-1/PD-L1 blockade in canine cancer. *Sci Rep*; 7:42454.
29. Mantovani A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454:436–444.
30. Netea MG, et al. 2011. Trained immunity: a program of innate immune memory. *Cell Host Microbe*; 9(5):355–361.
31. Ogilvie GK, et al. 2000. Effect of fish oil, arginine, and chemotherapy on survival in dogs with lymphoma. *Cancer*; 88(8):1916–1928.
32. Ogilvie GK, Moore AS. . 2019. Managing the veterinary cancer patient: a holistic approach. *J Vet Intern Med*; 33(6):2501–2512.
33. Otto CM, Hand MS. 2011. Nutrition in cancer therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 41(1):161–176.
34. Paoloni M, Khanna C. 2010. Comparative oncology today. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 40(1):1–18.
35. Paoloni M, Khanna C. 2000. Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans. *Nat Rev Cancer*. 8; 8(2):147–156.
36. Pavlova NN, Thompson CB. 2016. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab*; 23(1):27–47.
37. Pilarski R, et al. 2006. Antioxidant activity of extracts from *Uncaria tomentosa*. *J Ethnopharmacol*; 104(1–2):18–23.
38. Pollak M. 2008. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*; 8(12):915–928.
39. Rayman MP. 2012. Selenium and human health. *Lancet*; 379(9822):1256–1268.
40. Sandoval M, et al. 2000. Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat’s claw (*Uncaria tomentosa*). *J Ethnopharmacol*; 69(2):143–151.

41. Segerstrom SC, Miller GE. 2004. Psychological stress and the human immune system. *Psychol Bull.*; 130(4):601–630.
42. Selting KA, Sharp CR, Ringold R, Knouse MC. 2016. Nutritional approaches to cancer therapy in dogs. *J Am Vet Med Assoc.*; 249(11):1252–1260.
43. Shaw JR, Adams CL, Bonnett BN. 2004. What can veterinarians do to enhance owner adherence? *J Am Vet Med Assoc.* 225(6):829–833.
44. Spitznagel MB, et al. 2019. Caregiver burden in owners of pets with serious illness. *J Vet Intern Med.*; 33(1):391–398.
45. Sundman AS, et al. 2019. Long-term stress in dogs is related to the owner's stress. *Sci Rep.*; 9:7391.
46. Vail DM, Thamm DH, Liptak JM. 2013. *Small Animal Clinical Oncology*. 5th ed. Ames: Wiley-Blackwell.
47. Valko M, et al. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.*; 39(1):44–84.
48. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. 2009. Understanding the Warburg effect. *Science*; 324:1029–1033.
49. Warburg O. 1956. On the origin of cancer cells. *Science*; 123:309–314.
50. Wasser SP. 2002. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl Microbiol Biotechnol.*; 60(3):258–274.
51. Withrow SJ, Vail DM, Page RL. 2020. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6th ed. St.Louis: Elsevier.