

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT

POSSIBILITĂȚI ȘI LIMITE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI
TRATAMENTUL TUMORILOR NONEPITELIALE ALE
TUBULUI DIGESTIV

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
PROF. UNIV. DR. RĂDUCU NEMEȘ

STUDENT-DOCTORAND:
DR. BORDU SILVIU IULIAN

CRAIOVA
2013



UNIUNEA EUROPEANĂ



GUVERNUL ROMÂNIEI
MINISTERUL MUNCII, FAMILIEI,
PROTECȚIEI SOCIALE ȘI
PERSOANELOR VÂRSTNICE
AMPOSDRU



Fondul Social European
POS DRU 2007-2013



Instrumente Structurale
2007-2013



MINISTERUL
EDUCAȚIEI
NAȚIONALE
OIPOSDRU



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
DIN CRAIOVA

Investește în oameni !

FONDUL SOCIAL EUROPEAN
Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane
2007 – 2013

Axa prioritară 1

**„Educația și formarea profesională în sprijinul creșterii
economice și dezvoltării societății bazate pe cunoaștere”**

Domeniul major de intervenție 1.5

„Programe doctorale și postdoctorale în sprijinul cercetării”

Titlul proiectului

***„Creșterea calității și vizibilității rezultatelor cercetării științifice a
doctoranzilor cu frecvență prin acordarea de burse doctorale”***

Contract nr: POSDRU/107/1.5/S/82705

Beneficiar

Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova

Cuvinte cheie: GIST, leiomiom, lipom, schwanom, chirurgie laparoscopică, tumori nonepiteliale, tub digestiv.

A.PARTEA GENERALĂ

INTRODUCERE

Complexitatea structurală a stratului mezenchimal al tractului digestiv generează posibilitatea apariției a numeroase tipuri de leziuni tumorale, leziuni care pot evolua în orice moment spre malignitate. [1]

Mazur și Clark sunt promotorii acestei patologii, ei fiind primii care au utilizat termenul de tumori gastrointestinale stromale pentru a denumi acest grup de neoplasme nonepiteliale în anul 1983.[3]

Aceste tumori își au originea la nivelul celulelor Cajal, celule ce reprezintă originea și centrul coordonării motilității intestinale. [4]

Înainte de anul 1990, toate tumorile nonepiteliale ale tractului digestiv au fost încadrate și denumite tumori gastro-intestinale stromale, GIST, inclusiv leiomiomele, leiomiomasarcomele, leiomioblastomele, schwannomele.[6] Ulterior studiile de biologie moleculară și imunohistochimie au permis elaborarea unei clasificări anatomo-clinice stricte a acestor tumori, dar sunt necesare studii complexe pentru a stabili clar caracterul anatomo-patologic, benign sau malign al acestor tumori. [7]

Iată de ce teza de doctorat intitulată „**Posibilități și limite în diagnosticul și tratamentul tumorilor nonepiteliale ale tubului digestiv**” își propune o abordare cât mai completă a acestei problematice, realizând un studiu epidemiologic, diagnostic și terapeutic.

Această teză, respectiv acest studiu a apărut datorită existenței unei bune colaborări între clinicile chirurgicale, oncologie și laboratorul de morfopatologie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență CRAIOVA.

CAPITOLUL 1.

ANATOMIA TUBULUI DIGESTIV

1.1 ESOFAGUL

Esofagul este organul musculo-fibros al tubului digestiv care face legătura între cavitatea bucală și faringe cu stomacul. La persoanele adulte, aceasta măsoară aproximativ 25 cm.[10]

1.2 STOMACUL

Stomacul este un organ intraperitoneal situat în etajul supravezocolic la nivelul lojei subfrenice stânga, comunică cu esofagul prin orificiul cardia, iar inferior se întinde până la duoden. Are o lungime totală de aproximativ 25 cm și o capacitate de 1200-2200 cm³. [11]

1.3 INTESTINUL SUBȚIRE

Intestinul subțire reprezintă porțiunea tubului digestiv care se întinde de la pilor până la valvula ileo-cecală și este împărțit în trei porțiuni: duoden, jejun și ileon. Lungimea medie este cuprinsă între 4 și 6 m. [10]

1.4 COLONUL

Colonul este alcătuit din: cec, apendice, colon ascendent, colon transvers, colon descendent și sigmoid; și are o lungime în medie de 1,3-1,8 m. [16]

1.5 RECTUL

Reprezintă ultima parte a tubului digestiv cu o dimensiune de 15 cm și se termină cu canalul anal. Limita superioară a rectului este dată de mezocolonul sigmoid și corespunde vertebrei S3, iar limita inferioară este reprezentată de joncțiunea tegumentului anal cu pielea perineului. Rectul continuă colonul, coboară prin pelvis, străbate perineul și se deschide la exterior prin anus. [12]

CAPITOLUL 2.

TUMORILE NONEPITELIALE DIGESTIVE

2.1 DEFINIȚIE

Tumorile nonepiteliale ale tubului digestiv sunt tumori ce se dezvoltă la nivelul peretelui tractului digestiv din celulele mezenchimale nediferențiate sau din celulele interstițiale Cajal și se caracterizează prin diferențiere musculară netedă, nervoasă sau mixtă; [19] ele constituie un capitol de patologie a tractului digestiv cu o importanță majoră datorită problemelor legate de diagnosticul, evoluția și tratamentul încă incomplete elucidate și unanim acceptate în pofida numeroaselor studii clinice efectuate până în acest moment. [20]

2.2 CLASIFICARE

Tumorile nonepiteliale ale tubului digestiv sunt clasificate în:

Tumori benigne

- Leiomiom,

- Schwannom,
- Neurinom,
- Lipom,
- Adenomiom,
- Angiom,
- Endoteliom. [23]

Tumori maligne

- Leiomiosarcom,
- Leiomioblastom,
- Schwannom malign,
- Liposarcom,
- Angiosarcom. [24]

Tumorile GIST se clasifică în benigne, borderline, maligne și cu potențial malign. [27] Studiile clinice existente până în acest moment nu au putut clarifica și stabili cu certitudine caracterul benign sau malign al acestui grup de tumori. [28]

În anul 1980 tehnicile imunohistochemice au arătat că unele tumori nu prezintă caracteristicile diferențierii musculare netede, în timp ce alte tumori prezintă markeri ai diferențierii neuronale; [29]. Studiile de biologie moleculară, examinările electronomicroscopice și imunohisto-chimice au dovedit că GIST nu aparțin nici categoriei de leiomiome sau de schwannoame, ci reprezintă un subgrup heterogen individual de tumori mezenchimale cu punct de plecare din celulele interstițiale Cajal, localizate mai ales la nivelul stomacului și jejunului. [30]

În ultimii ani au fost aduse clarificările necesare încadrării nosologice a acestor tumori, fiind descrise principalele lor caracteristici clinico-biologice, histologice și evolutive, dar nici acum toate aspectele nu sunt clarificate și deplin înțelese. [31]

2.3 EPIDEMIOLOGIE

GIST reprezintă circa 1-2% din totalul tumorilor sistemului digestiv și 80% din cele de origine mezenchimală. [32]

Tumorile non-epiteliale intestinale pot să apară la orice vârstă dar frecvența cea mai mare se întâlnește cu precădere în decadele 4-7 și mai frecvent la sexul masculin. [34]

Vârsta medie de diagnostic a GIST este între 58 și 63 de ani și doar 10% sunt diagnosticate sub 40 de ani. [35] Prezența GIST la copii este foarte rară și limitată la nivel gastric și mai puțin de 1% sunt diagnosticate sub vârsta de 18 ani, cu precădere la sexul feminin. [36]

În 10% din cazuri, GIST se asociază cu alte tumori: carcinomul renal cu celule

clare, carcinomul cervical, mamar, gastric și pulmonar. [37]

Topografic, tumorile non-epiteliale pot fi localizate la nivelul stomacului (50-60%), intestinului subțire (30-40%), colonului (7%), și a esofagului (1%). [40]

2.4 ETIOPATOGENIE

Celula Cajal este celula de origine a tumorilor gastro-intestinale stromale, celula care se caracterizează prin emiterea de unde electrice lente și este localizată între neuronii intramurali și celulele musculare netede ale tubului digestiv. Această celulă se aseamănă cu fibroblastul și prezintă receptori de tipul CD 117 (c-KIT+). [43]

GIST se pot dezvolta la nivelul întregului tract gastrointestinal, predominant la nivelul stomacului (40-70%), urmate în ordine de intestinul subțire (20-50%) din cazuri, și în cazuri rare se pot găsi și la nivelul diverticulului Meckel, 0,5-3,2%, 5-10% și în mai puțin de 5% din cazuri au fost întâlnite la nivelul esofagului. Esofagul este unicul segment al tractului digestiv unde leiomiomele predomină comparativ cu GIST (75% în comparație cu 25%).[44]

GIST se recunosc prin intermediul unei proteine proto-oncogene detectată prin imunohisto-chimie ce servește atât ca metodă de diagnostic dar și ca marker pentru inițierea și aprecierea conduitei terapeutice. Această proteină proto-oncogenă este C-KIT. [9]

CAPITOLUL 3.

DIAGNOSTICUL TUMORILOR NON-EPITELIALE DIGESTIVE

3.1 DIAGNOSTIC CLINIC

Tumorile non-epiteliale digestive sunt caracterizate prin incertitudine în ceea ce privește manifestarea lor clinică. Studiile clinice actuale subliniază faptul că aproximativ în doar 70% din cazuri pot să apară simptome caracteristice, dar și în aceste cazuri prezența semnelor depinde de localizarea tumorii, ritmul de creștere și dimensiunile tumorii. [1]

Tumorile stromale gastro-intestinale pot fi asimptomatice până ating dimensiuni mari sau se pot manifesta nespecific prin dureri abdominale, anemie și fatigabilitate, conducând astfel la un diagnostic eronat. [49]

Leiomiomul predominant localizat la nivelul esofagului, se manifestă prin dureri epigastrice sau retrosternale, inapetență, disfagie, anorexie.

Lipomul cu localizare digestivă se manifestă mai ales prin sângerări oculte sau active; în localizările esofagiene tabloul clinic este dominat de disfagie, reflux și vărsături.

[51]

Hemangiomul digestiv se definește din punct de vedere clinic prin apariția sângerărilor de tipul hematemezei sau melenei. [4]

Leiomiosarcomul se manifestă prin sângerări în general în tumorile mari, ulcerate, dar pacientul mai poate acuza dureri abdominale, greață, vărsături. În mai puțin de 15% din cazuri tumora este palpabilă sau însoțită de ascită. [52]

Tumorile gastro-intestinale stromale (GIST) sunt în marea majoritate a cazurilor (70%), simptomatice; în rest sunt asimptomatice, descoperite accidental intraoperator sau cu ocazia unor investigații pentru alte acuze, iar în 10% din cazuri la autopsie. [5]

3.2. DIAGNOSTIC PARACLINIC

Diagnosticul clinic este dificil datorită tabloului clinic, polimorf și necaracteristic, ceea ce face ca explorările paraclinice, îndeosebi cele imagistice, să fie foarte importante în managementul acestor tumori. [56]

Evaluarea inițială a tumorilor non-epiteliale digestive impune efectuarea unor explorări imagistice de tipul tranzitului baritat eso-gastric, examen echografic, examen endoscopic, examen computer tomografic abdominal și pelvin cu substanță de contrast. [55]

3.3. DIAGNOSTIC HISTOPATOLOGIC

GIST variază foarte mult în dimensiune de la câțiva milimetri la mai mult de 30 cm, dimensiunea medie fiind între 5 și 8 cm. Macroscopic, GIST are de obicei o creștere exofitică și aspectul intraoperator este ca de o masă atașată la stomac, ce se proiectează în cavitatea abdominală. [9]

CAPITOLUL 4.

TRATAMENTUL TUMORILOR NON-EPITELIALE DIGESTIVE

Tratamentul tumorilor non-epiteliale digestive este complex atât chirurgical cât și medical; chimioterapic și radioterapic în cazul tumorilor maligne. [4,49]

Managementul acestor tumori este stabilit de o echipă complexă formată din chirurg, gastroenterolog, oncolog, anatomopatolog și anestezist în funcție de localizare, extindere, prezența complicațiilor, focarelor metastatice și a stării pacientului. Astfel dacă tumora este sub 1 cm cu localizare gastrică și fără semne de malignitate, iar starea pacientului permite o temporizare a intervenției chirurgicale până la o investigație completă și confirmare anatomopatologică se preferă supravegherea endoscopică în dinamică iar

dacă tumora își modifică dimensiunile sau tinde spre uclerație se îndepărtează chirurgical. [4,42,49] Dacă tumora este sub 8 cm rezecția ei se poate face laparoscopic, dar aceasta trebuie făcută împreună cu pseudocapsula integră și în sac protector pentru a evita diseminarea intra operatorie. [38,42,90]

CAPITOLUL 5.

EVOLUȚIA NATURALĂ. COMPLICAȚII

Foarte mult timp, s-a considerat că tumorile gastro-intestinale stromale miciau o evoluție benignă, dar studiile actuale au demonstrat că pot să aibă un comportament imprevizibil, cu metastazare tardivă. [63]

Practic, din punct de vedere evolutiv, tumorile stromale se împart în patru categorii: cu risc foarte scăzut, cu risc scăzut, cu risc intermediar și cu risc crescut pentru evoluție malignă.

B.PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL 6.

MOTIVAȚIE ȘI OBIECTIVE; MATERIAL ȘI METODĂ

6.1 MOTIVAȚIE ȘI OBIECTIVE

Am ales această temă datorită importanței majore pe care această patologie îl prezintă prin prisma multiplelor incertitudini diagnostice, terapeutice și prognostice actuale legate de aceste tumori.

Scopul acestui studiu este de a cerceta factorii de risc implicați în apariția acestor tumori, de a găsi cele mai bune metode diagnostice și metodele optime de tratament. Un alt obiectiv al tezei mele de doctorat este evaluarea factorilor cu valoare prognostică al tumorilor non epiteliale digestive.

Acest deziderat a fost atins atât prin analiza caracteristicilor clinice și anatomo-patologice ale tumorilor non-epiteliale digestive, cât și prin analiza și investigarea fezabilității tratamentului actual al acestor afecțiuni.

6.2 MATERIAL ȘI METODĂ

Lucrarea reprezintă un studiu retrospectiv multicentric efectuat pe un număr de 46 de pacienți cu tumori nonepiteliale ale tubului digestiv internați și operați în perioada 2008-2013 în Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova și în Spitalul Clinic Universitar

Valencia, Spania, din care am constituit 2 loturi de tumori nonepiteliale ale tubului digestiv încadrate ca GIST și restul tumorilor nonepiteliale.

Categoria cea mai numeroasă și semnificativă o reprezintă GIST-urile cu un număr total de 38 de pacienți proveniți din cele 2 centre universitare; 15 pacienți din Craiova respectiv 23 de pacienți din Valencia. Categoria de tumori nonepiteliale și non GIST este alcătuită din 8 pacienți proveniți din centrul universitar Craiova. (

Pacienții au fost urmăriți pe baza unei fișe care a inclus:

- Date epidemiologice: sex, vârstă, mediu de proveniență, ocupație, noxe profesionale și de mediu
- Date etiopatogenice: antecedente familiale, factori de risc, comorbidități
- Diagnostic clinic: întâmplător, simptomatic, sau prin complicații (ocluzie intestinală, hemoragie digestivă)
- Diagnostic imagistic preoperator: ultrasonografie abdominală, tomografie computerizată, endoscopie digestivă
- Tratamentul: chirurgical – de urgență sau programat; endoscopic; tratament adjuvant
- Evoluție
- Morbiditate postoperatorie
- Mortalitate

Pentru evaluarea parametrilor microscopici, au fost utilizate două tipuri de fragmente de țesut digestiv:

- fragmente de țesut digestiv prelevate din piesele operatorii la cazurile incluse în lot care au fost operate în timpul desfășurării studiului
- blocurile de parafină ale cazurilor incluse în lot care au fost operate înainte de începerea studiului.

Fragmentele de țesut tumoral au fost supuse tehnicilor histologice clasice de prelucrare (fixare și includere la parafină) după care au fost efectuate secțiuni seriate din fiecare bloc.

- Prima secțiune a fost colorată cu metoda clasică de colorare H-E
- Următoarele secțiuni au fost utilizate pentru marcarea IHC.

CAPITOLUL 7.

ELEMENTE DE ETIOPATOGENIE

7.1 VÂRSTĂ; SEX; MEDIU DE PROVENIENȚĂ

Vârsta și sexul sunt factori epidemiologici implicați în etiopatogenia tumorilor non epiteliale ale tubului digestiv.

Studiul nostru realizat pe cele 2 loturi de pacienți diagnosticați cu GIST reflectă distribuția tumorilor după vârstă, incidența maximă a acestora fiind între 50-59 ani pentru lotul I(RO) (GIST - Craiova) și între 60-69 ani pentru lotul II(SP) (GIST - Valencia)

Analizând cele două loturi de pacienți diagnosticați cu GIST din punct de vedere al mediei de vârstă am observat că aceasta se încadrează în datele oferite de literatură, fiind în jurul vârstei de 60 de ani

Preponderența sexului masculin a fost evidentă în cele două loturi cu GIST având 29 de bărbați și 9 femei cu sex ratio 3.22, astfel în lotul I(RO) având 66.67% bărbați cu sex ratio 2 iar în lotul II(SP) înregistrând 82.61% bărbați cu sex ratio de 4.75

În ceea ce privește mediul de proveniență al bolnavilor nu am constatat diferențe semnificative cu conotații etiopatogenice, ponderea bolnavilor proveniți din mediul rural și cel urban fiind aproximativ egală în toate cele 3 loturi de studiu.

7.2 COMORBIDITĂȚI

Tumorile non epiteliale ale tubului digestiv nu prezintă o asociere directă cu existența unor comorbidități astfel la loturile studiate am întâlnit următoarele comorbidități

Comorbiditățile cele mai des întâlnite au fost de tip cardiovascular iar hipertensiunea arterială am constatat-o la 17 pacienți, urmate de cele hepatice și de obezitate. La un număr important de pacienți (16 bolnavi) am regăsit alte intervenții chirurgicale în antecedente.

CAPITOLUL 8.

DIAGNOSTIC

8.1 TABLOU CLINIC

Majoritatea pacienților din lotul I(RO) s-au prezentat la internare cu ocluzie intestinală sau hemoragie astfel, 5 dintre ei s-au prezentat în serviciul de urgență cu complicația bolii prin ocluzie intestinală; 4 s-au prezentat cu hemoragie 2 dintre ei cu hemoragie digestivă superioară iar alți 2 cu hemoperitoneu. În 2 cazuri pacientul s-a prezentat la spital cu o altă afecțiune iar GIST-ul a fost descoperit incidental ca urmare a investigațiilor efectuate pentru acuza cu care s-a internat. Numai 4 dintre pacienți au fost internați cu diagnosticul stabilit anterior internării.

La internare pacienții din lotul II(SP) au fost diagnosticați într-un număr mai mare

față de lotul I(RO) astfel 9 pacienți fiind internați diagnosticați; totuși un număr mare de pacienți fiind internați ca urmare a unei complicații, 4 dintre ei fiind internați cu ocluzie intestinală, 5 cu hemoragie digestivă superioară iar 3 cu hemoperitoneu.

Pacienții din lotul III(non GIST) au fost internați cu o complicație a bolii sau boala s-a descoperit incidental astfel 4 dintre ei au fost internați cu ocluzie intestinală unul cu hemoragie digestivă superioară, unul a fost diagnosticat incidental iar 2 pacienți au fost internați cu diagnosticul de tumoră gastrică respectiv tumoră de intestin subțire fără a se preciza natura tumorii.

8.2 INVESTIGAȚII PARACLINICE (IMAGISTICE)

Investigațiile paraclinice folosite au fost: computer tomograful, endoscopia digestivă superioară și inferioară, ecografia abdominală simplă.

Examenul tomografic computerizat a fost efectuat la toți pacienții cuprinși în loturile studiate, stabilind topografia, mărimea, invazia locală și în ultimă instanță stadiul evolutiv al bolii.

În loturile GIST în urma examenului CT am descoperit pentru lotul I(RO) o localizare gastrică a tumorii în 4 cazuri pe intestinul subțire localizarea a fost în 7 cazuri iar 4 cazuri au fost cu alte localizări respectiv un caz a fost cu localizare pe duoden iar 3 cazuri cu localizare pe colon. În lotul II(SP) localizarea gastrică a dominat cu un număr de 15 cazuri urmată de localizarea pe intestinul subțire cu 6 cazuri în timp ce în 2 cazuri am găsit o altă localizare respectiv un caz pe duoden iar altul pe esofag

Proporția localizării GIST în cele două loturi studiate diferă semnificativ, în lotul I(RO) cea mai mare proporție aparținând intestinului subțire cu 46,67% urmată de stomac cu 26,67% ceea ce face să difere față de literatură iar în lotul II(SP) predomină localizarea gastrică cu 65,22% urmată de intestinul subțire cu o frecvență de 26,09% acestea fiind conforme cu datele din literatură. Cu toate că localizările GIST-ului la nivelul celor 2 loturi diferă semnificativ totalul tumorilor studiate este conform cu datele din literatură respectiv 50% gastric și 34,21% intestin subțire

8.3 HISTOPATOLOGIE, IMUNOHISTOCHEMIE

Microscopic cu colorație hematoxilină-eoxină a fost determinat tipul histologic pentru toate GIST-urile din loturile I(RO) și II(SP) de studiu. Am constatat predominanța tipului fusiform în lotul II(SP) cu 17 cazuri urmate de tipul epitelial și mixt cu același număr de cazuri iar în lotul I(RO) am observat predominanța tipului histologic mixt cu 9 cazuri urmat de tipul histologic fusiform cu 5 cazuri.

Pentru a putea calcula riscul de recidivă s-a studiat și numărul de mitoze din GIST la nivelul celor 2 loturi de pacienți astfel pentru lotul I(RO) la un pacient nu am înregistrat mitoze, la 3 pacienți am înregistrat sub 5 mitoze, la 3 pacienți am înregistrat peste 5 mitoze iar la 8 pacienți nu s-a calculat numărul de mitoze; pentru lotul II(SP) la 4 pacienți nu s-au înregistrat mitoze, la 13 pacienți s-au înregistrat sub 5 mitoze în timp ce la 6 pacienți s-au înregistrat peste 5 mitoze.

Analizând rezultatele fiecărui anticorp în parte am obținut valori asemănătoare cu cele din literatură pentru majoritatea anticorpilor, astfel pentru cei mai utilizați anticorpi rezultatele sunt:

- Pentru anticorpul CD 117 am obținut valori pozitive în toate tumorile analizate
- Pentru anticorpul CD34 am obținut valori pozitive în 11 cazuri din lotul I(RO) și 18 cazuri din lotul II(SP) valori care sunt apropiate cu cele din literatură
- Desmina a fost pozitivă într-un număr redus de cazuri, 1 caz din lotul I(RO) și 2 cazuri din lotul II(SP) valori care procentual sunt mai mari față de cele citate în literatură (desmină pozitivă <2%), probabil din cauza numărului redus de pacienți cuprinși în studiu (Tab. 32).
- Pentru indicele de proliferare tumorală Ki67 am obținut valori foarte mari în 6 cazuri din lotul I(RO) ceea ce semnifică un mare potențial de malignizare a tumorii în timp ce în lotul II(SP) nu am înregistrat nici un caz cu indice de proliferare foarte mare, înregistrând doar cazuri cu indice de proliferare mare mediu și mic. Totuși un număr important de cazuri din ambele loturi nu a beneficiat de efectuarea indicelui de proliferare tumorală Ki67 respectiv 6 cazuri din fiecare lot de GIST studiat (Tab. 33).

Diagnosticul de certitudine al leiomiomului a fost făcut pe baza examenului imunohistochimic care a confirmat examenul histologic prin utilizarea anticorpilor specifici, astfel am obținut CD117 pozitiv în rare celule mezenchimale, CD34 negativ, proteina S100 negativă, α actina pozitivă, desmina pozitivă, Ki67 pozitiv în sub 3% din celulele tumorale

CAPITOLUL 9.

TRATAMENTUL

9.1 TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Abordul chirurgical cel mai des folosit a fost cel clasic prin laparotomie astfel pentru pacienții din loturile I(RO) și III(non GIST) s-a folosit exclusiv acest procedeu

Pentru pacienții din lotul II(SP) s-a folosit procedeul clasic prin laparotomie la 11 dintre aceștia, chirurgia laparoscopică a fost utilizată la 10 pacienți iar la un pacient s-a folosit abordul laparoscopic intragastric. Pentru un pacient a cărui tumoră era situată esofagian s-a utilizat pentru excizia tumorii toracosopia

Pentru pacienții la care boala a fost descoperită înaintea apariției unor complicații și investigațiile premergătoare intervenției chirurgicale au evidențiat clar localizarea tumorii fără a avea invazie s-a efectuat intervenție laparoscopică (Fig 26, 27).

Intervențiile chirurgicale practicate pentru GIST au fost următoarele:

- Pentru cazul de GIST esofagian s-a efectuat rezecție locală a tumorii.
- Pentru GIST-urile gastrice s-a realizat: gastrectomie totală la 3 cazuri din lotul 2 și 2 cazuri din lotul 1; rezecția locală a tumorii la un caz în fiecare lot; rezecție Wedge s-a efectuat la 7 cazuri din lotul 2; gastrectomie parțială s-a efectuat la 4 cazuri din lotul 2 și un caz din lotul 1.
- Pentru cazurile de GIST intestinal s-a efectuat enterectomie segmentară în 6 cazuri în fiecare dintre cele 2 loturi; excizia tumorii s-a efectuat într-un singur caz din lotul 2 iar în 2 cazuri din lotul 1 s-a efectuat o excizie extinsă datorită invaziei locale a tumorii.
- Pentru GIST-urile de colon s-au efectuat 2 colectomi stânga și o colectomie dreaptă (Tab. 35).

Am constatat o predominanță a tumorilor de dimensiuni mari în lotul I(RO) iar în lotul II(SP) tumorile de dimensiuni mari sunt sensibil egale cu cele de dimensiuni mici.

9.2 TRATAMENTUL MEDICAL

Pentru a putea evalua pacienții care necesită terapie adjuvantă cu imatinib am calculat riscul de recidivă al tumorii operate pe baza criteriilor stabilite la conferința de consens a GIST din 2012 în care se ia în calcul dimensiunea tumorii, rata mitotică și localizarea tumorii, astfel în lotul I(RO) am avut un număr de 3 pacienți cu risc scăzut de recidivă la care nu s-a administrat terapie adjuvantă iar 12 pacienți s-au încadrat la nivelul mediu și crescut de recidivă la care s-a administrat tratamentul standard cu imatinib de 400 mg/ zi timp de 3 ani. În lotul II(SP) am înregistrat 11 pacienți cu risc scăzut de recidivă la care nu a fost necesară terapia adjuvantă în timp ce 12 pacienți au fost încadrați cu nivel mediu și crescut de recidivă la care s-a practicat aceeași schemă terapeutică cu imatinib.

Pacienții din lotul III(non GIST) cu excepția pacientului cu leiomiiosarcom, care a beneficiat de chimioterapie și radio terapie specifică, nu au fost incluși în nici un tratament

postoperator specific întrucât tumorile s-au încadrat în sfera tumorilor benigne.

CAPITOLUL 10.

REZULTATE

Evoluția postoperatorie a bolnavilor a fost favorabilă în 36 de cazuri (78,26%).

Rata mortalității postoperatorii a fost 0 pe toate 3 loturile studiate.

Morbiditatea postoperatorie a fost de 21,74% (10 cazuri); am înregistrat 6 complicații postoperatorii imediate locale (fistulă în 3 cazuri, supurația plăgii în 3 cazuri) și generale 4 cazuri (2 tromboembolice și 2 respiratorii) și complicații postoperatorii tardive, evențații postoperatorii de trocar 1 și 2 post laparotomie și o stenoză esofagiană.

În cea ce privește rata de supraviețuire și evoluție la distanță, aceasta este dificil de evaluat deoarece intervalul scurt de studiu nu a permis pentru toate cazurile evaluarea supraviețuirii la 5 ani, totuși 7 din 8 pacienți cu tumori non epiteliale non GIST au putut fi considerați vindecați, fiind tumori benigne confirmate histopatologic.

Pentru GIST supraviețuirea la distanță în urma tratamentului complex chirurgical și adjuvant cu imatinib a fost:

- Lotul I(RO) 4 pacienți au fost declarați vindecați, în urma terapiei cu imatinib sau care nu au necesitat terapie adjuvantă întrucât au fost încadrați la un nivel de risc scăzut de recidivă. La un pacient s-a observat o recidivă a bolii în urma tratamentului cu imatinib. Un pacient a decedat în timpul tratamentului cu imatinib, dar decesul a fost de o altă cauză. Iar 9 pacienți sunt în cursul terapiei cu imatinib în diverse stadii ale acestuia dar cu o evoluție favorabilă până la momentul actual.
- Lotul II(SP) 18 pacienți au fost declarați vindecați, în urma terapiei cu imatinib sau care nu au necesitat terapie adjuvantă întrucât au fost încadrați la un nivel de risc scăzut de recidivă. La un pacient s-a observat o recidivă a bolii în urma tratamentului cu imatinib. Un pacient a decedat în timpul tratamentului cu imatinib, dar decesul a fost de o altă cauză. Iar 3 pacienți sunt în cursul terapiei cu imatinib în diverse stadii ale acestuia dar cu o evoluție favorabilă până la momentul actual.

CAPITOLUL 11.

PREZENTARE DE CAZ

Pacientă în vârstă de 39 ani se internează în Clinica I Chirurgie a Spitalului Județean de Urgență Craiova cu sindrom dispeptic ulceros, dureri epigastrice, grețuri, vărsături alimentare și pirozis. Simptomatologie cu debut de 3 luni cu accentuare de o săptămână. Examen fizic normal, teste biologice normale, Rx pulmonar normal.

La examenul ecografic abdominal se constată la nivelul cardiei îngroșare circulară cu burelet marginal de 17-18 mm sugestiv pentru proces infiltrativ. Endoscopic se identifică o tumoră de 2,5 cm localizată cardial cu mucoasă de acoperire de aspect normal în endoscopia convențională și la examinarea cu autofluorescență, testul rapid ureazic pozitiv. Se constată ulcer de 5 mm piloric cu exudat de fibrină central și hiperemia mucoasei înconjurătoare. La examenul eco-endoscopic la aproximativ 40 cm de arcada dentară se vizualizează o formațiune hiperecogenă, neomogenă, cu calcificări de 3/1,5 cm cu originea în stratul 4 muscular, localizată anterior în vecinătatea lobului stâng hepatic cu semnal slab în examinarea Doppler, ganglion de 4 mm hipoecogen în vecinătatea formațiunii.

Pacienta prezintă la internare următoarele comorbidități: gușă nodulară, spondiloză dorsală cervico-lombară.

Cu diagnosticul preoperator de formațiune eso-gastrică cu punct de plecare extramucos (tumoră stromală) se propune pentru intervenție chirurgicală laparotomie xifo-ombilicală. La explorare se constată la nivelul joncțiunii eso-gastrice tumoră de 2/2 cm bine delimitată și o alta de 1/1 cm la nivelul esofagului abdominal de asemenea submucoasă, se tentează enucleerea formațiunilor prin gastrotomie exploratorie dar nu se reușește ceea ce impune practicarea unei eso-gastrectomii superioare cu eso-gastroanastomoză termino-laterală. Postoperator evoluție favorabilă locală și generală.

La examenul histopatologic se constată tumori mezenchimale cu punct de plecare tunica musculară și se recomandă efectuarea examenului imunohistochimic pentru stabilirea exactă a tipului de tumoră mezenchimală; acesta confirmând aspectul de leiomiom prin CD117 pozitiv în rare celule mezenchimale, CD34 negativ, proteina S100 negativ, α actina pozitivă, desmina pozitivă, Ki67 pozitivă în sub 3% din celulele tumorale.

CAPITOLUL 12.

DISCUȚII

Indiferent de forma anatomo-patologică, principalele caracteristici ale tumorilor non epiteliale ale tubului digestiv sunt:

- Incidența scăzută
- Etiopatogenia plurifactorială incomplet elucidată
- Dificultățile de diagnostic
- Tratamentul preponderent chirurgical

Prezentul studiu multicentric, efectuat pe un număr de 46 de tumori non epiteliale ale tubului digestiv, internați și tratați în Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova și în Spitalul Clinic Universitar Valencia, Spania, într-o perioadă de 5 ani (2008-2013) ne-a permis câteva constatări și comentarii.

În primul rând am remarcat raritatea acestor tumori ele reprezentând 1,8 % din totalitatea tumorilor tubului digestiv.

Majoritatea tumorilor au fost GIST (38 cazuri – 82,61%), celelalte tumori non epiteliale non GIST fiind reprezentate de leiomiom 1 caz, leiomiosarcom 1 caz, lipom 3 cazuri, schwanom 1 caz, hemangiom 2 cazuri.

Topografic, tumorile non epiteliale au interesat toate segmentele tubului digestiv; pentru GIST localizarea predominantă a fost diferită pentru cele 2 loturi: în conformitate cu datele din literatură [40] pentru lotul spaniol (preponderent gastric, urmată în ordine de tumorile intestinului subțire, esofagului și duodenului) și oarecum în contradicție cu datele din literatură (preponderent la nivelul intestinului subțire, urmată în ordine de tumorile gastrice, colice și duodenului) pentru lotul din România. În cea ce privește tumorile non epiteliale non GIST, acestea au fost localizate la nivelul intestinului subțire în 4 cazuri, la nivelul colonului în 2 cazuri, esofagului și stomacului în câte 1 caz.

Examenul imunohistochimic este esențial pentru stabilirea diagnosticului de certitudine a GIST; am folosit o gamă largă de anticorpi specifici (AE1/AE3, actina, desmina, vimentina, proteina S100, CD34, CD117) cu specificitate diferită. Cel mai constant s-a dovedit a fi anticorpii CD117 prezent în toate cazurile studiate în ambele loturi. Pozitivitatea pentru anticorpii CD34 (11 cazuri în lotul I(RO) și 18 cazuri în lotul II(SP)) este un indicator al evoluției tumorii spre malignitate [61]. Pentru ceilalți anticorpi (actina, desmina, proteina S100) pozitivitatea s-a situat peste limitele mediei evaluate în literatură constituind un element în plus de certitudine pentru diagnosticul de GIST [62].

În cea ce privește tumorile non epiteliale non GIST examenul histopatologic

(efectuat la toate cazurile) confirmă diagnosticul, stabilește tipul histologic al tumorii caracterul benign sau malign și invazia locală.

Tratamentul tumorilor non epiteliale ale tubului digestiv este un tratament complex, medical și chirurgical. Chirurgia este principala opțiune terapeutică al cărui obiectiv principal este îndepărtarea tumorii printr-o rezecție de tip R0, care pentru tumorile non epiteliale și în special pentru GIST înseamnă rezecția cu margini libere verificate prin examenul histopatologic extemporaneu, limfadenectomia nefiind necesară datorită faptului că acest tip de tumori nu dau metastaze ganglionare, alegerea momentului operator și a tehnicii și tacticii chirurgicale sunt în funcție de topografia tumorii, mărimea și stadiul evolutiv al acesteia, prezența sau absența complicațiilor evolutive, vârsta și statusul biologic al bolnavului.

CAPITOLUL 13.

CONCLUZII

1. Incidența tumorilor non epiteliale ale tubului digestiv este scăzută, ele reprezentând 1,8% din totalitatea tumorilor tubului digestiv în studiul nostru.
2. GIST reprezintă principala formă anatomo-clinică însumând 82,61% în studiul nostru din totalitatea tumorilor non epiteliale restul fiind reprezentate de leiomiom 1 caz, leiomiosarcom 1 caz, lipom 3 cazuri, schwanom 1 caz, hemangiom 2 cazuri.
3. Incidența maximă a tumorilor non epiteliale în general și GIST în special se întâlnește la bolnavii de sex masculin și în decadele VI și VII de vârstă (62,96 ani).
4. Prezența comorbidităților cardiovasculare, pulmonare și hepatice este semnificativă cu implicații în stabilirea riscului operator, a momentului operator și în îngrijirea postoperatorie a bolnavilor.
5. Topografic tumorile non epiteliale interesează toate segmentele tubului digestiv.
6. Tomografia computerizată este investigația imagistică cea mai completă care permite pentru GIST stadializarea preoperatorie în boală localizată, boală cu invazie locală, boală metastatică.
7. Examenul morfologic al piesei de rezecție (examenul histopatologic și examenul imunohistochimic) este esențial în stabilirea diagnosticului de certitudine.
8. Pozitivitatea pentru anticorpii CD117 (100% în studiul nostru) reprezintă cel mai constant semn de diagnostic imunohistochimic al GIST, în timp ce pozitivitatea

pentru CD34 (76,32%) și indicele Ki67 cu valori crescute reprezintă principalii indici de malignitate tumorală

9. Chirurgia reprezintă principala opțiune terapeutică, alegerea momentului operator, a tehnicii și tacticii chirurgicale fiind în funcție de topografia, mărimea și stadiul evolutiv al bolii, prezența sau absența complicațiilor, vârsta și statusul bolnavului.
10. Obiectivul principal al chirurgiei este îndepărtarea tumorii printr-o rezecție de tip R0 care pentru tumorile non epiteliale ale tubului digestiv, în special pentru GIST înseamnă rezecția cu margini libere de celule tumorale confirmate prin examenul histopatologic extemporaneu, limfadenectomia nefiind necesară datorită absenței extensiei limfatice a acestor tumori.
11. Rezultatele au fost superpozabile celor din literatură. Evoluție favorabilă la 78,26% din cazuri, morbiditate postoperatorie la 21,74% din cazuri, rata mortalității postoperatorii 0, liberi de boală după 3 ani 29 de pacienți (63%).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Novitsky YW., Kercher KW., Sing RF., Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg.* 2006;243(6):738-45.
3. Mazur MT., Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7(6):507-519.
4. Gupta P., Tewari M., Shukla HS. Gastrointestinal stromal tumor. *Surg Oncol.* 2008;17(2):129-38.
5. Beltran MA., Cruces KS., Barría C., Verdugo G. Multiple gastrointestinal stromal tumors of the ileum and neurofibromatosis type 1. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(2):297-301.
6. Bărbulescu M., Burcoş T., Ungureanu C.D., Popa I. Tumora stromală de diverticul Meckel - cauză rară de hemoragie digestivă și problemă de diagnostic. *Chirurgia (Bucur).* 2005;100(1):69-73.
7. Crosby JA., Catton CN., Davis A., Couture J., O'Sullivan B., Kandel R., Swallow CJ. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(1):50-9.
9. Ashwin Rammohan, Jeswanth Sathyanesan, Kamalakannan Rajendran, Anbalagan Pitchaimuthu, Senthil-Kumar Perumal, UP Srinivasan, Ravi Ramasamy, Ravichandran Palaniappan, Manoharan Govindan. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World J Gastrointest Oncol* 2013 June 15; 5(6): 102-112
10. Oxford Textbook of Surgery, 1998
11. Angelescu N.- *Tratat de patologie chirurgicală* - Ed. Medicală, București, 2003.
12. Papilian, V., 1979, *Anatomia omului. Vol 2. Splanhnologia*, Ed. Did. și Ped., București.
16. Popescu Irinel si colaboratorii. *Tratat de chirurgie. Editura Academiei. 2007-2008*
19. Lim YJ., Son HJ., Lee JS., Byun YH., Suh HJ., Rhee PL., Kim JJ., Rhee JC. Clinical course of subepithelial lesions detected on upper gastrointestinal endoscopy. *World J Gastroenterol.* 2010;16(4):439-44.
20. Popescu I., Andrei S. Gastrointestinal stromal tumors. *Chirurgia (Bucur).* 2008;103(2):155-70.
23. Traweek ST., Kandalaf PL., Mehta P., Battifora H. The human hematopoietic progenitor cell antigen (CD34) in vascular neoplasia. *Am J Clin Pathol.* 1991;96(1):25-31.
24. van de Rijn M., Hendrickson MR., Rouse RV. CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol.* 1994;25(8):766-71.
28. Miettinen M., Virolainen M., Maarit-Sarlomo-Rikala. Gastrointestinal stromal tumors--value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(2):207-16.
29. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y., Hashimoto K., Nishida T., Ishiguro S., Kawano K., Hanada M., Kurata A., Takeda M., Muhammad Tunio G., Matsuzawa Y., Kanakura Y., Shinomura Y., Kitamura Y.. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;281(5350):577-80.

30. Cajal SR. Sur les ganglions et plexus nerveux de l'intestin. CR Soc Biol (Paris) 1983;45:217–23.
31. Negreanu LM., Assor P., Mateescu B., Cirstoiu C. Interstitial cells of Cajal in the gut--a gastroenterologist's point of view. World J Gastroenterol. 2008;14(41):6285-8.
32. Züller ME., Rembeck B., Odén A., Samuelsson M., Angervall L. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. Cancer. 1997;79 (11):2125-31.
34. Cichoz-Lach H., Kasztelan-Szczerbińska B., Słomka M. Gastrointestinal stromal tumors: epi-demiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment. Pol Arch Med Wewn. 2008;118(4):216-21
35. Carney JA. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, pulmonary chondroma, and functioning extra-adrenal paraganglioma: a five-year review. Medicine (Baltimore). 1983; 62(3):159-69.
36. Corless CL., Fletcher JA., Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol. 2004;22(18):3813-25.
37. Demetri GD., Benjamin RS., Blanke CD., Blay JY., Casali P., Choi H. et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2007;5(Suppl 2):S1–S29. .
38. Gervaz P., Huber O., Morel P. Review Surgical management of gastrointestinal stromal tumours. Br J Surg. 2009;96:567–578;
40. Sanjeev Singhal,¹ Anu Singhal,² Rahul Tugnait,¹ Vineet Varghese,¹ Bishwanath Tiwari,¹ Pankaj K. Arora,¹ Pawan Malik,¹ Mriganka Deuri Bharali,¹ Ankur Subhash Dhuria,¹ Pushkar Chauhan,¹ Chandrakant Singh,¹ Amit Ballani,³ and Vishnu Panwar⁴. Anorectal Gastrointestinal Stromal Tumor: A Case Report and Literature Review. Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Gastrointestinal Medicine Volume 2013, Article ID 934875, 4 pages
42. Chandrajit P. Raut, Stanley W. Ashley. How I Do It: Surgical Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. J Gastr. Surg. 2008;12(9): 1592-1599.
43. Fletcher CD., Berman JJ., Corless C., Gorstein F., Lasota J., Longley BJ., Miettinen M., O'Leary TJ., Remotti H., Rubin BP., Shmookler B., Sobin LH., Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol. 2002;33(5):459-65.
44. Blay JY., Bonvalot S., Casali P., Choi H., Debiec-Richter M., Dei Tos AP., Emile JF., Gronchi A., Hogendoorn PC., Joensuu H., Le Cesne A., McClure J., Maurel J., Nupponen N., Ray-Coquard I., Reichardt P., Sciot R., Stroobants S., van Glabbeke M., van Oosterom A., Demetri GD. GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. Ann Oncol. 2004;16(4):566-78.
49. D'Amato G., Steinert DM., McAuliffe JC., Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Control. 2005;12(1):44-56.
51. Lucchetta MC., Liberati G., Petraccia L., Campanella J., Grassi M. Gastrointestinal stromal tumors: a seldom diagnosed cause of severe anemia. Dig Dis Sci. 2005;50(5):815-9.

52. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg.* 2006;244(2):176-84
55. Gurpreet Lamba, Ridhi Gupta, Byung Lee, Samir Ambrale and Delong Liu. Current management and prognostic features for gastrointestinal stromal tumor (GIST). Lamba et al. *Experimental Hematology & Oncology* 2012, 1:14
56. Alexander Shaw, John Jeffery, Laura Dias, and Sarfraz Nazir. Duodenal Wedge Resection for Large Gastrointestinal Stromal Tumour Presenting with Life-Threatening Haemorrhage. *Case Rep Gastrointest Med.* 2013; 2013: 562642
63. M. Al-Kalaawy, Mohamed A. El-Zohairy, Ahmed Mostafa *, A. Al-Kalaawy, H. El-Sebae. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), 10-year experience: Patterns of failure and prognostic factors for survival of 127 patients. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* (2012) 24, 31–39
90. Otani Y., Furukawa T., Yoshida M., Saikawa Y., Wada N., Ueda M., Kubota T., Mukai M., Kameyama K., Sugino Y., Kumai K., Kitajima M. Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery.* 2006;139(4):484-92.

Cuprins

A.PARTEA GENERALĂ.....	2
INTRODUCERE	2
CAPITOLUL 1. ANATOMIA TUBULUI DIGESTIV	2
1.1 ESOFAGUL.....	2
1.2 STOMACUL.....	2
1.3 INTESTINUL SUBȚIRE	3
1.4 COLONUL	3
1.5 RECTUL.....	3
CAPITOLUL 2. TUMORILE NONEPITELIALE DIGESTIVE.....	3
2.1 DEFINIȚIE	3
2.2 CLASIFICARE.....	3
2.3 EPIDEMIOLOGIE.....	4
2.4 ETIOPATOGENIE.....	5
CAPITOLUL 3. DIAGNOSTICUL TUMORILOR NON-EPITELIALE DIGESTIVE	5
3.1 DIAGNOSTIC CLINIC	5
3.2. DIAGNOSTIC PARACLINIC	6
3.3.DIAGNOSTIC HISTOPATOLOGIC.....	6
CAPITOLUL 4. TRATAMENTUL TUMORILOR NON-EPITELIALE DIGESTIVE	6
CAPITOLUL 5. EVOLUȚIA NATURALĂ. COMPLICAȚII	7
B.PARTEA SPECIALĂ.....	7
CAPITOLUL 6. MOTIVAȚIE ȘI OBIECTIVE; MATERIAL ȘI METODĂ.....	7
6.1 MOTIVAȚIE ȘI OBIECTIVE.....	7
6.2 MATERIAL ȘI METODĂ.....	7
CAPITOLUL 7. ELEMENTE DE ETIOPATOGENIE	8
7.1 VÂRSTĂ; SEX; MEDIU DE PROVENIENȚĂ	8
7.2 COMORBIDITĂȚI	9
CAPITOLUL 8. DIAGNOSTIC.....	9
8.1 TABLOU CLINIC	9
8.2 INVESTIGAȚII PARACLINICE (IMAGISTICE)	10
8.3 HISTOPATOLOGIE, IMUNOHISTOCHEMIE	10
CAPITOLUL 9. TRATAMENTUL	11
9.1 TRATAMENTUL CHIRURGICAL	11
9.2 TRATAMENTUL MEDICAL	12

CAPITOLUL 10. REZULTATE.....	13
CAPITOLUL 11. PREZENTARE DE CAZ.....	14
CAPITOLUL 12. DISCUȚII	15
CAPITOLUL 13. CONCLUZII.....	16
BIBLIOGRAFIE.....	18