

# **IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC**

**APROBAT**  
prin Ordinul IMSP IO  
nr. 106 din 09.06.2017

## **Protocol Clinic Instituțional** **CANCERUL HEPATIC PRIMAR**

**PCI-174**

Elaborat în baza Protocolului Clinic Național PCN-174, aprobat prin ordinul MS al RM nr. 1181 din 28.10.2014 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Cancerul hepatic primar”

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>CHP</b>	Cancer hepatic primar
<b><math>\alpha</math>F</b>	alfa-fetoproteină
<b>IMSP IO</b>	Instituția Medico Sanitară Publică, Institutul Oncologic
<b>CMF</b>	Centrul medicilor de familie
<b>R-scopie</b>	Radioscopie
<b>TC</b>	Tomografie computerizată
<b>USG</b>	Ultrasonografie
<b>RMN</b>	Rezonanța magnetică nucleară

### PREFAȚĂ

Protocolul Clinic Instituțional a fost elaborat de grupul de lucru pentru elaborarea Protocolelor Clinice Instituționale din cadrul IMSP Institutul Oncologic.

Drept temei a servit Protocolul Clinic Național aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 1181 din 28.10.2014 „Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Cancerul hepatic primar”, cu păstrarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor, casetelor etc., luând în considerație posibilitățile reale ale instituției.

Protocolul Clinic Instituțional 174 „Cancerul hepatic primar” a fost discutat și aprobat la Consiliu de Calitate IMSP Institutul Oncologic și Comitetul Farmacoterapeutic al IMSP Institutul Oncologic.

### A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

#### A.1. Diagnosticul: Cancerul hepatic primar

#### A.2. Codul bolii: (ICD – O C.22)

##### *Exemple de diagnostic clinic:*

*Cancer hepatic primar, forma nodulară, hepatocelular, T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>, ciroză, hipertensiune portală, varice esofagiene.*

#### A.3. Utilizatori:

- CCD IMSP Institutul Oncologic (medicii oncologi, chirurghi, radioterapeuți, medicii endoscopiști, imagiști/ecoscopiști, medicii anatomopatologi/citologi);
- Institutul Oncologic (medicii chirurghi/gastrologi, oncologi, imagiști, radioterapeuți, chimioterapeuți, anatomopatologi etc.).

**Notă:** Protocolul poate fi utilizat și de alți specialiști.

#### A.4. Scopurile protocolului:

1. A ameliora situația ținând cont de depistarea tardivă a bolnavilor de cancer hepatic primar prin sporirea ponderii depistării precoce a procesului.
2. A constitui grupe de risc înalt în dezvoltarea cancerului hepatic prin elaborarea criteriilor specifice ale acestui risc la nivelul CMF.
3. A elabora algoritmul de diagnostic la bolnavii cu suspiciune la cancer hepatic la nivelul medicinei primare și specializate.
4. A elabora algoritmul de diagnostic la bolnavii de cancer hepatic la nivelul policlinicii IMSP IO.
5. A elabora algoritmul tratamentului chirurgical și combinat la bolnavii de cancer hepatic la nivelul IMSP IO:
6. A ameliora rezultatele imediate ale tratamentului chirurgical la bolnavii de cancer hepatic.
7. A ameliora rezultatele la distanță ale tratamentului la bolnavii de cancer hepatic prin perfecționarea tehnicii chirurgicale și aplicarea tratamentului combinat.

**A.5. Data elaborării protocolului:** (aprobat prin Ordinul IMSP IO nr. 106 din 09.06.2017) în baza Protocolului Clinic Național PCN-174, aprobat prin ordinul MS al RM nr.1181 din 28.10.2014 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Cancerul hepatic primar”

**A.6. Data următoarei revizuirii:** in termen de pină la 6 luni de la următoarea revizuire a PCN 174 Cancerul hepatic primar

**A.7. Listele și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului**

<b>Numele, prenumele</b>	<b>Funcția deținută</b>
Ghidirim Nicolae, doctor habilitat în medicină, profesor universitar	Șef laborator Gastropulmonologie, IMSP Institutul Oncologic
Antoci Lilian, doctor în științe medicale	Șef secția gastrologie a IO, colaborator științific superior.
Coșciug Gurie, doctor habilitat în medicină, profesor universitar	Consultant științific superior.
Godoroja Vitalie	Medic ordinator, chirurg, secția gastrologie, Institutul Oncologic.
Cernat Mircea	Medic ordinator, chirurg, secția gastrologie, Institutul Oncologic.

**Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat**

<b>Denumirea instituției</b>	<b>Persoana responsabilă, semnătura</b>
Seminarul Științifico-Metodic de Profil „Oncologic și Hematologia”	
Consiliul Științific al Institutului Oncologic	
Asociația medicilor de familie RM	
Agenția medicamentului	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	
Consiliul de Experti al MSRM	

**A.8. Informația epidemiologică**

Cancerul hepatic primar dispune de particularități epidemiologo-geografice. Sunt regiuni cu incidență înaltă (Extremul Orient, Siberia) și foarte înaltă (Africa). În același timp în unele regiuni CHP ocupă unul din ultimele locuri în structura oncologică (Europa, SUA). În Moldova CHP ocupă un loc similar cu nivelul incidenței în Europa, poate ceva mai înalt din cauza factorilor etiologici mai frecvenți și constituie circa 3-3,5% din structura oncologică a țării. De rând cu această incidență CHP în Moldova se află într-o creștere permanentă. În ultimii 10-

15 ani numărul bolnavilor a crescut de 3-3,5 ori. Cauzele principale ale situației sunt consecințele epidemiilor virale, care bântuie în Moldova, fiind factor etiologic principal prin filiația binecunoscută: hepatită virală – hepatită cronică – ciroză – cancer hepatic. În 70-75% din numărul de cazuri, CHP se dezvoltă pe un ficat cirotic.

Altă particularitate constă în depistarea tardivă a bolnavilor datorită evoluției accelerate a procesului și perioadei îndelungate de evoluție asimptomatică. Afară de aceasta în 65-70% CHP evoluează sub formă nodulară cu afectarea ambilor lobi, ceea ce exclude orice intervenție chirurgicală radicală (cu excepția hepatectomiei cu transplant).

Singura metodă de tratament eficient este tratamentul chirurgical radical, care poate fi aplicat la circa 10% din totalul bolnavilor depistați. Toate cele enumerate sunt cauza supraviețuirii joase a bolnavilor de CHP – până la 6 luni.

## A. PARTEA GENERALĂ

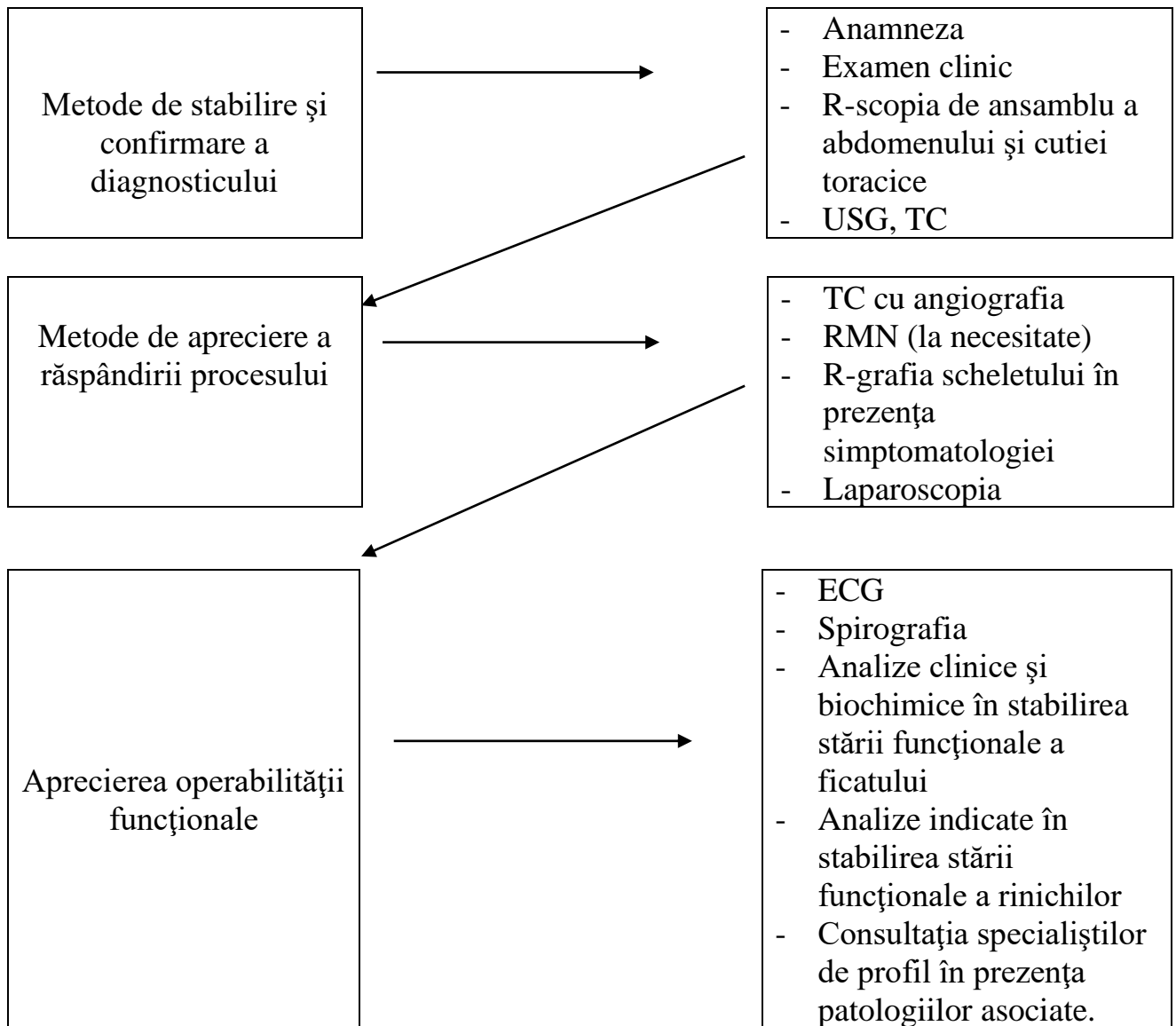
<b>B.3. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (policlinica IMSP IO)</b>		
<b>Descriere (măsurii)</b>	<b>Motive (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Diagnosticul</b>		
1.1 Confirmarea prezenței cancerului hepatic <b>C.2.4</b>	Suspecție de cancer hepatic.	<b>Obligatoriu:</b> - Anamneza (investigații clinice, $\alpha$ -fetoproteina) - Investigații paraclinice <b>Metode de stabilire a diagnosticului</b> - R-scopia de ansamblu a abdomenului - Scintigrafia ficatului și a splinei - USG cavității abdominale - TC și RMN la necesitate. Tabelul 1 (casetele 5, 6, 7, 8)
<b>2. Aprecierea tacticii de tratament</b> <b>C.2.4.4.</b>	Necesitatea monitorizării evoluției procesului, stabilirea preventivă a tacticii de tratament, consultația specialiștilor din alte domenii (cardiolog, pulmonolog, urolog etc) la necesitate.	<b>Obligatoriu:</b> - Stabilirea definitivă a diagnosticului - Excluderea răspândirii procesului - Spitalizarea în secția de gastrologie pentru tratament chirurgical (la indicație) - Concretizarea indicațiilor pentru tratament chirurgical și excluderea contraindicațiilor - Consultația anesteziologului, reanimatologului (casetă 9)
<b>3. Supravegherea bolnavilor după tratament radical</b> <b>C.2.4.5.</b>		<b>Obligatoriu:</b> • Fiecare 3 luni în decursul primului an cu: - Analiza de laborator – $\alpha$ -fetoproteina - Investigații clinice și paraclinice - USG cavității abdominale - TC și RMN la necesitate. (casetă 12)

<b>B.4. Nivelul de asistență medicală spitalicească (IMSP IO)</b>		
<b>Descriere (măsurii)</b>	<b>Motive (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Spitalizare</b>		<p><b>Criterii generale de spitalizare:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolnavii cu diagnosticul de cancer hepatic confirmat prin investigațiile clinice și paraclinice confirmat prin analiza pozitivă a <math>\alpha</math>-fetoproteinei morfologic se internează în secția de gastrologie.</li> <li>• Bolnavii de cancer hepatic confirmat prin investigații paraclinice (cu <math>\alpha</math>-fetoproteina – în normă) se internează pentru investigații suplimentare și stabilirea definitivă a diagnosticului și a stadiului de evoluție a procesului (laparoscopie).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul C.2.4</b>		<p><b>Obligatoriu:</b> (dacă nu s-a efectuat în policlinică)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anamneza,</li> </ul> <p><b>Investigații clinice</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analiza generală a sîngelui, Analiza generală a urinei, Indicii biochimici,</li> </ul> <p><b>Investigații paraclinice,</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ECG, Spirografia,</li> <li>- Consultația specialiștilor de profil în prezența patologiilor asociate. Tabelul 1. (casetele 5, 6, 7, 8.)</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
<b>3.1. Tratament chirurgical C.2.4.4.</b>		<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Conduita preoperatorie, Intervenția chirurgicală,</li> <li>- Conduita postoperatorie. (casete 9,10)</li> </ul>
<b>4. Recomandări pentru oncologul raional</b>		<p><b>Extrasul va include obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosticul definitiv cu confirmarea morfologică,</li> <li>- Descrierea detaliată a tratamentului efectuat,</li> <li>- Recomandări în supravegherea bolnavului la domiciliu,</li> <li>- Indicații în tratamentul de ambulator,</li> <li>- Termenul trimiterii la IMSP IO.</li> </ul>

## C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ

Explorările paraclinice prevăd investigații pentru stabilirea diagnosticului, aprecierea răspândirii procesului și aprecierea operabilității, ținând cont de stadiul de evoluție a focarului primar, de patologiile asociate și de starea funcțională a organismului.

### C.1.1. Algoritmul investigațiilor bolnavilor



## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDEELOR

### C.2.1. Clasificarea

#### Caseta 1.

##### • Clasificarea clinică:

1. Forma masivă se manifestă printr-un nodul de dimensiuni destul de mari, uneori cu noduli mărunți în jur – metastaze.
2. Forma nodulară se manifestă prin prezența mai multor noduli de diferite dimensiuni, care niciodată nu ating dimensiunile nodulului formei masive. Nodulii sunt multipli de la începutul procesului și pot fi situați în ambii lobi.
3. Forma infiltrativă – tot parenchimul hepatic e infiltrat de celule canceroase, formând un tablou vizual similar cu al cirozei.

#### Caseta 2.

##### Clasificarea histologică:

1. Cancer hepatocelular
2. Cancer colangiocelular
3. Cancer colangiohepatocelular – formă mixtă.

#### Caseta 3.

##### Clasificarea după TNM este bazată pe 3 componente:

T – extinderea tumorii primare;

N – starea ganglionilor limfatici regionali;

M – metastaze la distanță;

##### *Elementul T:*

T<sub>x</sub> – nu s-au realizat examinările minime pentru aprecierea tumorii primare;

T<sub>0</sub> – fără semne de tumora primară

T<sub>1</sub> – tumoră până la 2 cm fără invazia vaselor sanguine;

T<sub>2</sub> – tumoră până la 2 cm cu invazia vaselor sanguine limitată într-un lob, sau peste 2 cm fără invazia vaselor sanguine;

T<sub>3</sub> – tumoră peste 2 cm cu invazia vaselor sanguine, sau tumori multiple limitate într-un lob, una care are peste 2 cm;

T<sub>4</sub> – tumori multiple în ambii lobi.

##### *Elementul N:*

N<sub>x</sub> – nu s-au realizat investigațiile minime;

N<sub>0</sub> – nu s-au depistat metastaze ganglionare;

N<sub>1</sub> – ganglionii limfatici sunt invadați.

##### *Elementul M:*

M<sub>x</sub> – nu au fost efectuate investigațiile necesare;

M<sub>0</sub> – metastaze la distanță lipsesc;

M<sub>1</sub> – sunt metastaze la distanță;

##### *Gradul de diferențiere:*

G<sub>x</sub> – a fost imposibil de stabilit;

G<sub>1</sub> – grad crescut de diferențiere;

G<sub>2</sub> – grad mediu de diferențiere;

G<sub>3</sub> – grad scăzut de diferențiere;



G<sub>4</sub> – tumori nediferențiate.

#### Gruparea în stadii ai indicilor TNM

Stadiul I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadiul II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadiul IIIA	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Stadiul IIIB	T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Stadiul IVA	T <sub>0</sub>	N <sub>0-1</sub>	M <sub>0</sub>
Stadiul IVB	T <sub>1-4</sub>	N <sub>0-1</sub>	M <sub>1</sub>

### C.2.2. Factorii de risc

#### Caseta 4.

- Factorii de risc se consideră procesele patologice ale ficatului care pot servi drept teren favorabil în apariția cancerului hepatic:
  - 1) Hepatitele cronice și ciroza.
  - 2) Helmintozele.
  - 3) Etilismul.
  - 4) Abuz de grăsimi în alimentare în detrimentul produselor vegetale și lactate.
  - 5) Factori sociali: starea economică precară.
  - 6) Stresuri excesive.
- Factori genetici – mai mult de 2 membri ai familiei au avut sau au procese maligne.

### C.2.3. Grupuri de risc pentru cancerul hepatic primar

#### Caseta 5.

1. Pacienți cu patologii cronice:
  - a. hepatită virală cu virus B, C;
  - b. hepatită etanolică;
  - c. ciroză hepatică;
2. Persoanele cu expunere profesională la clorura de vinil și care lucrează în industria maselor plastice, arseniu;
3. Persoanele care utilizează produse alimentare cu mucegaiuri produse de ciuperca *Aspergillus flavus*;
4. Persoanele obeze;
5. Persoanele care utilizează îndelungat contraceptive sau steroizi androgeni anabolici;
6. Pacienții cu diagnosticul de hemocromatoză.

### C.2.4. Conduita pacientului cu cancer

#### C.2.4.1. Anamneza

#### Caseta 6.

- Prezența în trecut de hepatită virală, hepatită cronică, ciroză sau alte patologii ale ficatului.
- Alimentarea cu pește crud înghețat.
- Vizite în regiunile geografice cu incidență înaltă de cancer hepatic.
- Abuz de băuturi alcoolice, preferință de mâncări grase, prăjite.
- Prezența stresurilor excesive.

### C.2.4.2. Manifestări clinice

#### Caseta 7.

Stadiile incipiente ale cancerului hepatic evoluează fără manifestări clinice, cu atât mai mult că el apare pe un ficat cirotic și primele simptome se interpretează ca agravarea procesului de fond. Evoluția procesului e foarte accelerată. Repede apar dureri sub rebordul costal drept, starea generală a bolnavului se agravează, apar tulburări de apetit, grețuri, disconfort, astenie fizică și psihică progresivă, scădere în pondere. În stadii avansate durerile sub rebordul costal drept devin permanente și insuportabile, uneori bolnavul singur poate aprecia un ficat mărit și dureros, poate apărea ascită. Bolnavul devine cașetic, decedează în câteva luni – viața medie constituie până la 6 luni.

### C.2.4.3. Investigații paraclinice (algoritmul C.1.1)

**Tabelul 1. Etapizarea diagnosticului de cancer hepatic**

Etapizarea diagnosticului de cancer hepatic		
Etapa I	Etapa II	Etapa III
Medicul de familie	Oncologul raional	Institutul Oncologic
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Colectarea anamnesticalui;</i></li><li>• <i>Explorări clinice;</i></li><li>• <i>USG;</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>TC</i></li><li>• <i>Analize clinice de laborator.</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>stabilirea și confirmarea diagnosticului;</i></li><li>• <i>stabilirea operabilității;</i></li><li>• <i>stabilirea stadiului de evoluție;</i></li><li>• <i>elaborarea tacticii de tratament.</i></li></ul>

#### Caseta 8: Metode de diagnostic

- Indicii analizelor de laborator (analiza generală a sângelui, proteinograma,  $\alpha$ -fetoproteina).
- USG;
- TC

#### Caseta 9: Metode de apreciere a răspândirii procesului:

- Examen fizic cu aprecierea conturului, formei, dimensiunilor și consistenței ficatului.
- Radioscopia cutiei toracice.
- Scintigrafia scheletului în prezența manifestărilor clinice. Laparoscopia.
- Investigații clinice și biochimice:
  - analiza generală a sângelui,
  - analiza generală a urinei,
  - ureea,
  - creatinina,
  - bilirubina,
  - proteinele cu fracțiile globulinelor,
  - $\alpha$ -fetoproteina,
  - ionograma,
  - grupa sangvină,
  - ECG,
  - Spirografia,
- La necesitate analize de laborator și paraclinice suplimentare la cele enumerate.

#### **C.2.4.4. Tratamentul**

##### **Caseta 10.**

Singura metodă de tratament radical este rezecția ficatului (lobectomie, segment sau bisegmentectomie). Indicațiile tratamentului chirurgical radical prevăd:

- Posibilitatea înlăturării procesului malign,
- Lipsa metastazelor la distanță,
- Starea funcțională a ficatului relativ satisfăcătoare.

Operații paliative:

- ligaturarea arterei hepatice,
- drenarea venei ombilicale pentru tratament chimioterapic.

Majoritatea bolnavilor sunt depistați în stadii avansate sau cu formă nodulară a procesului și afectarea ambilor lobi, când intervențiile chirurgicale radicale decad. Din această cauză rezecția radicală a ficatului rămâne în jurul la 10% din cazuri.

În ultimii ani tratamentul cancerului hepatic se aplică comparativ mult mai des în multe țări economic dezvoltate cu efectuarea transplantului. Indicații directe pentru transplant au bolnavii de ciroză. În ce privește cancerul hepatic timpul de așteptare de multe ori depășește termenul de viață a bolnavului. Afară de aceasta rezultatele la distanță nu însuflă multe speranțe în eficacitatea acestui tratament.

##### **C.2.4.4.1. Pregătirea preoperatorie**

###### **Caseta 11.**

Aspectul și volumul pregătirii preoperatorii depinde de nivelul tulburărilor funcționale, în special al metabolismului proteic.

Principiile de bază sunt: perfuzii cu soluții de glucoză 5%, clorură de sodiu 0,9%, aminoacizi, acid ascorbic etc.

Se efectuează corecția anemiei și a metabolismului proteic, tratamentul maladiilor asociate conform recomandărilor specialiștilor respectivi.

##### **C.2.4.4.2. Conduita postoperatorie a bolnavilor**

###### **Caseta 12**

- Tratamentul postoperator depinde de caracterul și volumul intervenției chirurgicale, de starea generală a bolnavilor, de patologiiile asociate care însoțesc procesul de bază.
- Tratamentul perfuzional se efectuează timp de 7-10 zile, după caz și indicații clinice.

##### **C.2.4.5. Monitorizarea pacienților**

###### **Caseta 13**

Supravegherea în perioada postoperatorie a bolnavilor după tratamentul radical, prevede recidiva bolii pentru a hotărî tactica tratamentului.

În fiecare 2-3 luni se repetă analiza sângelui la  $\alpha$ -fetoproteină. După tratamentul radical rezecția ficatului cu înlăturarea tumorii nivelul  $\alpha$ -fetoproteinei coboară la normă – dacă era sporit. Ridicarea nivelului mai sus de normă este primul semn de recidivă sau de metastazare. Urmează USG sau TC care poate confirma suspiciunea. Urmează tratamentul indicat în fiecare caz aparte în raport de situație – tratament chirurgical sau chimioterapic.

Bolnavii după tratamentul chirurgical paliativ urmează același algoritm pentru a aprecia eficacitatea tratamentului și la indicații de a determina tactica tratamentului în continuare.

## C.2.5. Complicațiile tratamentului chirurgical

### Caseta 14

a) **Complicații intraoperatorii:** hemoragie intraabdominală, șoc hemoragic.

b) **Complicații postoperatorii precoce:**

- hemoragii sau secreții de bilă din plaga ficatului,
- hemoragii variceale,
- necroză al parenchimului hepatic restant,
- peritonită,
- insuficiență funcțională a ficatului (precomă, comă),
- insuficiență renală,
- complicații de ordin general (cardiace, pulmonare).

## C.2.5.1. Tratament chimioterapic

### Caseta 15

Criteria generale de spitalizare:

- Diagnosticul stabilit morfologic
- Prezența indicațiilor pentru tratament specific antitumoral
- Starea generală, ce permite efectuarea tratamentului specific
- Lipsa patologiilor concomitente pronunțate (decompensate)
- Indicii de laborator – în limitele admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific

Indicații pentru chimioterapie:

- Boala local avansată nerezectabilă
- Boala metastatică
- Boala recidivată
- Poate fi considerată în calitate de tratament adjuvant în asociere cu sau fără radioterapie
- Poate fi considerată în calitate de tratament neoadjuvant

Tratamentul adjuvant chimioterapic este indicat în cazurile inoperabile radical, sau după operații radicale la indicațiile respective: nivel ridicat al  $\alpha$ -fetoproteinei, semne specifice de recidivă depistate la examene USG sau TC.

Protocoale de chimioterapie combinată:

- **GX:** Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi  
Capecitabine 1300 mg/m<sup>2</sup> p.o. în 2 prize 1-14 zi  
fiecare 3 săptămâni
- **GO:** Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 15 zi  
Oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. 2, 16 zi  
fiecare 4 săptămâni
- **GD:** Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8, 15 zi  
Docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8, 15 zi  
fiecare 4 săptămâni
- **GTC:** Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi  
Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. 4, 11 zi  
Capecitabine 2000 mg/m<sup>2</sup> p.o. în 2 prize 1-14 zi  
fiecare 4 săptămâni
- **GE:** Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. săptămânal N7 (ulterior ciclurile

vor fi alcătuite din 3 administrări fiecare 4 săptămâni)

Erlotinib 100 mg p.o. zilnic

- **GP:** Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8, 15 zi  
Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 15 zi  
fiecare 4 săptămâni
- **GEMIRI:** Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi  
Irinotecan 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi  
fiecare 3 săptămâni
- **XELOX:** Capecitabine 2000 mg/m<sup>2</sup> p.o. în 2 prize 1-14 zi  
Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi  
fiecare 3 săptămâni
- **FAM:** 5-Fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8, 29, 36 zi  
Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 29 zi  
Mitomycin C 10 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi  
fiecare 6 săptămâni
- **AF:** Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi  
5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 3, 5, 8, 10 zi  
fiecare 3 săptămâni
- **LF:** Calcium folinate 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-5 zi  
5-Fluorouracil 425 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-5 zi  
fiecare 3-4 săptămâni

#### Monochimioterapie:

- Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8, 15 zi fiecare 4 săptămâni
- Capecitabine 2500 mg/m<sup>2</sup> p.o. în 2 prize 1-14 zi fiecare 3 săptămâni
- Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. fiecare 3 săptămâni
- 5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-5 zi fiecare 3-4 săptămâni

#### Particularități de administrare ale unor medicamente citostatice:

Gemcitabine – se va administra în 250 ml ser fiziologic de clorură de natriu timp de 30min. cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT<sub>3</sub>) și corticosteroizi.

Cisplatin – se va administra pe fon de hiperhidratare (prehidratare – până la 1l de ser fiziologic de clorură de natriu, posthidratare – până la 1l de ser fiziologic de clorură de natriu) cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT<sub>3</sub>) și corticosteroizi.

Oxaliplatin – se va administra în 500 ml ser fiziologic de glucoză de 5% în nu mai puțin de 2 ore cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT<sub>3</sub>) și corticosteroizi.

Capecitabine – se va administra peroral în 2 prize egale cu 30 min. după alimentare dimineața și seara.

Docetaxel – se va administra după premedicare: dexametazon 8mg i.m. cu 13 ore, 7 ore și o oră prealabil, apoi în aceeași doză 2 ori pe zi timp de 3-5 zile; deasemenea prealabil se vor administra antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT<sub>3</sub>).

#### Evaluarea eficienței tratamentului anticanceros:

- Metodele de evaluare: subiective, fizicale (vizuală, palpare, percuție), radiologice, endoscopice, sonografice, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, izotopice, biochimice.

• Criteriile de evaluare:

Eficacitatea nemijlocită:

1. Criterii recomandate de OMS (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare).
2. Conform sistemului RECIST (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare).

Rezultatele la distanță (Durata remisiunilor, Supraviețuirea fără semne de boală, Timpul pînă la avansare, Supraviețuirea medie).

Evaluarea toxicității tratamentului anticanceros:

Se va efectua conform recomandărilor OMS (gradele 0-IV). Pentru evaluare se vor efectua următoarele metode de diagnostic: analiza generală a sîngelui + trombocite (o dată pe săptămână), analiza biochimică a sîngelui ((glicemia, urea, creatinina, bilirubina, transaminazele ș.a. în funcție de necesitate) înainte fiecărui ciclu de tratament), analiza generală a urinei (înaintea fiecărui ciclu de tratament), ECG ș.a. în funcție de necesitate.

Aspecte tactice ale tratamentului medical al cancerului pancreatic:

- Inițial vor fi evaluate cel puțin 2 cicluri de tratament.
- Tratamentul medical va fi întrerupt după primul ciclu numai în caz de apariție a simptomelor evidente de avansare a maladiei.
- În caz de control al procesului, confirmat subiectiv și obiectiv (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare), tratamentul va fi continuat cu aplicarea aceluiași regim pînă la 4-6 cicluri.
- În caz de avansare a procesului după aplicarea I linii de tratament în prezența indicațiilor respective vor fi recomandate scheme de tratament de linia II.
- În cazul înregistrării simptomelor de toxicitate insuportabilă se va recurge la optimizarea tratamentului de suport și/sau corecția dozelor preparatelor aplicate conform principiilor contemporane acceptate. Dacă aceste măsuri vor fi ineficiente, în cazul prezenței indicațiilor respective, planul tratamentului va fi modificat.

Contraindicații posibile pentru tratamentul specific:

- Lipsa verificării morfologice a maladiei
- Starea generală, ce nu permite efectuarea tratamentului specific
- Prezența patologiilor concomitente pronunțate (decompensate)
- Indicii de laborator – în afara limitelor admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific
- Lipsa acordului pacientului pentru efectuarea tratamentului specific antitumoral

Urmărirea pacienților

Pacienții vor fi evaluați după fiecare 2 cicluri de tratament. Determinarea markerului CA-19.9 poate fi utilă pentru aprecierea dinamicii procesului.

În procesul tratamentului specific medical pacienții vor fi supravegheați în policlinica și staționarul IMSP IO cu efectuarea investigațiilor și procedurilor terapeutice necesare pentru monitorizarea eficienței.

În caz de epuizare a posibilităților tratamentului specific pacienții vor primi tratament simptomatic ambulator sau staționar la locul de trai.

## C.2.6. Tratament radioterapic

### Caseta 17

Există tot mai mult dovezi pentru utilitatea radioterapiei în tratamentul cancerului hepatocelular. Orice tumor al ficatului indiferent de localizare poate fi supus tratamentului radioterapic. Radioterapie poate fi considerată ca alternativă a tehnicilor de ablație sau embolizare sau cînd terapia prin aceste metode a eșuat. Ficatul poate tolera doza de 25 – 30 Gy.

## D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p><b>D.3. Instituțiile de asistență medicală specializată (Policlinica IMSP Institutul Oncologic)</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• medic gastrolog-oncolog</li><li>• asistente medicale</li><li>• medic laborant</li><li>• medic funcționist</li><li>• medic radioimagist</li><li>• medic imagist (USG, TC)</li><li>• medic histopatolog</li><li>• medic citolog</li></ul> <p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Aparate pentru USG, TC</li><li>➤ Cabinet radioimagnostic</li></ul>
<p><b>D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secția gastrologie IMSP Institutul Oncologic.</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• medic gastrolog</li><li>• medic anesteziolog</li><li>• medic reanimatolog</li><li>• asistente medicale</li><li>• medic laborant</li><li>• medic funcționist</li><li>• medic radioimagist</li><li>• medic imagist (USG, TC)</li><li>• medic histopatolog</li><li>• medic citolog</li></ul> <p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ aparat ecografic</li><li>➤ cabinet radioimagnostic</li><li>➤ sală de laparoscopie cu aparataj necesar</li><li>➤ laborator clinic</li><li>➤ laborator biochimic</li><li>➤ cabinete de diagnostic funcțional</li><li>➤ bloc chirurgical cu tot aparatajul necesar</li><li>➤ laborator citologic</li><li>➤ laborator patomorfologic</li><li>➤ secție de reanimare.</li></ul>

**E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI CLINIC**

Nr.	Scopul protocolului	Indicatorul	Metode de calculare ale indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori diagnosticarea precoce a cancerului hepatic.	Proporția pacienților cu cancer hepatic, care au fost diagnosticați în stadiile precoce pe parcursul unui an.	№ de pacienți cu cancer hepatic diagnosticați în stadiile precoce pe parcursul unui an x100.	№ total de pacienți cu cancer hepatic depistați de către medicul specialist (oncolog), medicul de familie pe parcursul unui an.
2.	A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu cancer hepatic.	Proporția pacienților cu cancer hepatic, cărora li s-a efectuat tratament conform recomandărilor PCN Cancerul hepatic	№ de pacienți cu cancer hepatic cărora li s-a efectuat tratament conform recomandărilor PCN Cancerul hepatic pe parcursul unui an x100.	№ total de pacienți cu cancer hepatic, care se află la evidența medicului specialist (oncolog), medicului de familie pe parcursul unui an.
3.	A scădea proporția pacienților în stadiile avansate prin implementarea prevederilor PCN Cancerul hepatic	Proporția pacienților cu cancer hepatic diagnosticați în stadii avansate pe parcursul unui an	№ de pacienți cu cancer hepatic diagnosticați în stadii avansate pe parcursul unui an x100	№ total de pacienți diagnosticați cu cancer hepatic pe parcursul unui an.



## F. ASPECTE MEDICO-ORGANIZAȚIONALE

### F.1. Indicațiile (criteriile) de trimitere a pacientului

Transferul în alte secții (transferul intern și transferul extern) a pacienților cu cancer hepatic primar:

Indicații (criterii) de transfer	Transferul (destinația)	Persoanele de contact
Agravarea stării pacientului cu cancer pancreatic	IMSP Institutul Oncologic Secția Anesteziologie și Terapie Intensivă	Nr.tel: 022 85 23 18 Intern: 022 85 23 17
Caz suspectat/confirmat de TBC la pacient	IMSP IFP „Chiril Draganiuc” Secția consultativă str. C.Vîrnab 13	Șef secție consultativă Nr. tel:
În caz de necesitate tratamentului chimioterapic conform standartelor (după consultația chimioterapeutului)	IMSP Institutul Oncologic Secția Oncologie Medicală 1  Secția Oncologie Medicală 2 Secția Oncologie Medicală 3	Nr. tel: 022 85 26 09 Nr. tel: 022 85 23 47 Nr. tel: 022 85 23 50 Nr. tel: 022 85 24 63
În caz de necesitate tratamentului radioterapic conform standartelor (după consultația radioterapeutului)	IMSP Institutul Oncologic Secția Radiologie Oncologică 1 Secția Radiologie Oncologică 2 Secția Radiologie Oncologică 3	Nr. tel: 022 85 23 28 Nr. tel: 022 85 23 37 Nr. tel: 022 85 23 39

### **Procedura generală de transfer a pacientului cu cancer hepatic primar:**

1. Medicul curant informează șeful secției despre: agravarea stării, necesitatea tratamentului specific chimioterapic, radioterapic, depistarea TBC.
2. Șeful secției consultă pacientul în comun cu medicul curant.
3. În caz de transfer intern, șeful secției invită consultantul din secția respectivă și se ia decizia corespunzătoare.
5. În caz de transfer în altă instituție, prin intermediul șefului secției se informează Vice directorul chirurgie oncologică despre cazul respectiv.
6. Vice directorul chirurgie oncologică invită consultant din instituția competentă externă pentru determinarea tacticii ulterioare de tratament sau transfer în altă instituție, la necesitate.
7. Se convoacă consiliul medical în componență: directorul IMSP Institutul Oncologic, vice director chirurgie oncologică, șeful secției, medicul curant, consultantul invitat și alți specialiști de profil (la necesitate).
8. Medicul curant scrie epicriza de transfer (pentru transfer intern – forma 003e; pentru transfer extern – forma 027e), care va include obligatoriu: datele de pașaport, diagnosticul, starea pacientului, date despre evoluția bolii, rezultatele investigațiilor, tratamentul administrat, concluzia consiliului cu argumentarea necesității transferului, recomandări.

### F.2. Cerințele privind necesitatea investigațiilor de diagnostic a pacientului în alte subdiviziuni medicale (centre/instituții) și modalitatea pregătirii către investigații respective

Investigații petrecute pacienților cu cancer hepatic primar:

Investigația	Instituția unde se efectuează	Persoanele de contact
CT toracelui cu/fără angiografie	Instituțiile contractate	Serviciu programare
CT abdomenului	Instituțiile contractate	Serviciu programare
ECO cordului	Instituțiile contractate	Serviciu programare
Scanarea scheletului osos	Instituțiile contractate	Serviciu programare
Renografia cu izotopi	Instituțiile contractate	Serviciu programare
CT abdomenului cu/fără angiografie	Instituțiile contractate	Serviciu programare
CT pelvisului cu/fără angiografie	Instituțiile contractate	Serviciu programare
Rezonanța magnitonucleară (RMN) a abdomenului și/sau pelvisului	Instituțiile contractate	Serviciu programare

### ***CT toracelui cu/fără angiografie:***

1. Necesitatea efectuării CT toracelui cu/fără angiografie va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea CT toracelui cu/fără angiografie și numărul poliției de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

### ***CT abdomenului cu/fără angiografie:***

1. Necesitatea efectuării CT abdomenului cu/fără angiografie va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea CT abdomenului cu/fără angiografie și numărul poliției de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

### ***ECO cordului:***

1. Necesitatea efectuării ECO cordului va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea ECO cordului și numărul poliției de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

### ***Scanarea scheletului osos:***

1. Necesitatea efectuării scanării scheletului osos va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea scanării scheletului osos și numărul poliției de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

### ***Renografia cu izotopi:***

1. Necesitatea efectuării renografiei cu izotopi va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea renografiei cu izotopi și numărul poliției de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

### ***CT pelvisului cu/fără angiografie:***

1. Necesitatea efectuării CT pelvisului cu/fără angiografie va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea CT pelvisului cu/fără angiografie și numărul poliției de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

### ***Rezonanța magnetonucleară (RMN) cu/fără angiografie a abdomenului și/sau pelvisului***

1. Necesitatea efectuării RMN abdomenului și/sau pelvisului cu/fără angiografie va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea RMN a abdomenului și/sau pelvisului cu/fără angiografie și numărul poliției de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

## **F.3. Cerințele față de conținutul, perfectarea și transmiterea documentației medicale pentru trimiterea pacientului și/sau probelor de laborator**

1. Pentru efectuarea investigațiilor în altă instituție (care necesită prezența pacientului), se eliberează, de către medicul curant îndreptare, care va include obligatoriu date de pașaport a pacientului, diagnosticul, argumentarea procedurii și numărul poliției de asigurare (forma 027e)

2. Pentru efectuarea investigațiilor în alte instituții (care nu necesită prezența pacientului) materialul biologic va fi însoțit de forma standardă de îndreptare și transportat de către IMSP Institutul Oncologic.
3. Pentru consultații în alte instituții, medicul curant argumentează necesitatea efectuării consultației în forma 003e. Consultația preventiv se coordonează prin șeful secției sau vice director pe profil chirurgical. Pacientul este însoțit de către personalul medical, care este responsabil de documentația medicală.

#### **F.4. Ordinea de asigurare a circulației documentației medicale, inclusiv întoarcerea în instituție la locul de observare sau investigare**

1. În contract cu instituțiile subcontractate este menționat modalitatea de expediere și recepționare a rezultatelor

#### **F.5. Ordinea instruirii pacientului cu privire la scopul transferului la alt nivel de asistență medicală.**

1. Pacientul este informat de către medicul curant despre necesitatea transferului la alt nivel de asistență medicală (transfer intern sau extern). Transferul se efectuează cu acordul informat al pacientului.

#### **F.6. Ordinea instruirii pacientului cu privire la acțiunile necesare la întoarcere pentru evidența ulterioară**

1. Extrasul (forma 027/e și 027-1/e) obligatoriu va include recomandări pentru pacient. De asemenea pacientul va beneficia de Ghidul pacientului cu cancer hepatic primar (Anexa 1).

## ANEXE

### Anexa 1: Ghidul pacientului cu Cancer hepatic primar (CHP)

#### **Introducere**

Acest ghid include informații despre asistența medicală și tratamentul persoanelor cu CHP în cadrul Serviciului de Sănătate din Republica Moldova și este destinat pacienților cu CHP, familiilor acestora și celor care doresc să afle mai multe informații despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de îngrijire și de tratament disponibile în Serviciul de Sănătate. Ghidul nu oferă prezentarea maladiei în detaliu sau analizele și tratamentele necesare. Aceste aspecte le puteți discuta cu medicul de familie sau cu oncologul de referință.

#### **Indicațiile din ghidul pentru pacient cuprind:**

- modul în care medicul trebuie să stabilească dacă o persoană are CHP;
- modul în care pacientul poate evita, suspecta CHP sau poate favoriza stabilirea precoce a diagnosticului de CHP;
- factorii de risc pentru dezvoltarea CHP, manifestările clinice ale maladiei;
- variantele de tratament modern în CHP;
- modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu CHP.

#### **Asistența medicală de care trebuie să beneficiați**

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să fie în volum deplin. Aveți dreptul să fiți informat și să luați decizii împreună cu medicul care vă tratează. În acest scop, medicul trebuie să vă ofere informații pe care să le înțelegeți și care să fie relevante pentru starea Dvs. Tot personalul medical trebuie să vă trateze cu respect, sensibilitate, înțelegere și să vă explice simplu și clar ce este CHP și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

#### **Cancerul hepatic primar**

CHP este definit ca o aglomerare de celule cu morfologie anormală, care apar la nivelul ficatului și cresc rapid cu formarea diferitor mase, numite tumori. Cauzele principale ale dezvoltării CHP sunt consecințele epidemiilor virale, care bântuie în Moldova, fiind factor etiologic principal prin filiația binecunoscută: hepatită virală – hepatită cronică – ciroză – cancer hepatic. În 70-75% din numărul de cazuri, CHP se dezvoltă pe un ficat cirotic.

#### **NB: Pentru prevenirea CHP urmați recomandările:**

- păstrați o greutate normală, evitați obezitatea;
- alimentați-vă sănătos: consumați o varietate cât mai mare de alimente bogate în fibre vegetale, în special fructe, legume, pește și cereale, reduceți cantitatea de grăsimi de origine animală;
- utilizați suplimentele alimentare bogate în acid folic și calciu;
- reduceți cantitatea de alcool consumată;
- abandonați cât mai rapid fumatul;
- mențineți o activitatea fizică dozată conform vârstei și altor patologii;
- efectuați, conform indicațiilor specialistului, investigații imagistice regulate ce conduc la o depistare precoce a maladiilor ficatului.

#### **Cauzele dezvoltării CHP:**

- Prezența în trecut a hepatitei virale, hepatitei cronice, cirozei sau altor patologii ale ficatului;
- Alimentarea cu pește crud înghețat;
- Vizite în regiunile geografice cu incidență înaltă de cancer hepatic;
- Abuz de băuturi alcoolice, preferință de mâncăruri grase, prăjite.
- Prezența stresurilor excesive.

### ***Manifestări clinice:***

Stadiile incipiente ale cancerului hepatic evoluează fără manifestări clinice, cu atât mai mult că el apare pe un ficat cirotic și primele simptome se interpretează ca agravarea procesului de fond. Evoluția procesului e foarte accelerată. Repede apar dureri sub rebordul costal drept, starea generală a bolnavului se agravează, apar tulburări de apetit, grețuri, disconfort, astenie fizică și psihică progresivă, scădere în pondere. În stadii avansate durerile sub rebordul costal drept devin permanente și insuportabile, uneori bolnavul singur poate aprecia un ficat mărit și dureros, poate apărea ascită.

**Când trebuie să vedeți un medic:** trebuie să faceți o programare la medicul dumneavoastră dacă aveți oricare semn sau simptom care vă îngrijorează din cele enumerate mai sus.

### ***Tratament:***

Singura metodă de tratament radical este rezecția ficatului (lobectomie, segment sau bisegmentectomie). Indicațiile tratamentului chirurgical radical prevăd:

- Posibilitatea înlăturării procesului malign;
- Lipsa metastazelor la distanță;
- Starea funcțională a ficatului relativ satisfăcătoare.

Operații paliative:

- ligaturarea arterei hepatice;
- drenarea venei ombilicale pentru tratament chimioterapic.

Majoritatea bolnavilor sunt depistați în stadii avansate sau cu formă nodulară a procesului și afectarea ambilor lobi când intervențiile chirurgicale radicale decad. Din această cauză rezecția radicală a ficatului rămâne în jurul la 10% din cazuri.

În ultimii ani tratamentul cancerului hepatic se aplică comparativ mult mai des în multe țări economic dezvoltate cu efectuarea transplantului. Indicații directe pentru transplant au bolnavii de ciroză.

## BIBLIOGRAFIE

1. Abondo A., Quenum C., N'Dioye P., Leger H. Relations entre les caracteres morfologiques et l'alfa-fetoproteine au cours du cancer primitif du foie (a propos de 92 cas). „Bul. Soc. Med. Afr. Noire”, 1973 v. XVIII, N1, p.15-21.
2. Antoci L. Cancerul hepatic primar și ciroza hepatică. „Conf. IX Oncol. Moldova”, Chișinău, 1995, p. 196-200.
3. Antoci L. Epidemiologia cancerului hepatic primar. „Congreul Național de Oncologie”. Chișinău, 2000, p. 214 – 217.
4. Aoyagi Y., Yanagi M., Asacura N. Early diagnosis of hepatocellular carcinoma by serum AFP and PIVKA – II analysis. „J.Jap. Society of Intern. Med.”, 1995 – 84 (12), p. 2003 – 2007.
5. Barnett C., Curley S. Ablative Tehniques for Hepatocellular Carcinoma. „Sem. Oncol.”, 2001, 28, 5, 487 – 498.
6. Bertolozzi C., Lencioni R., Caramella D. et al. Small hepatocellular carcinoma. Detection with US, CT, MR imaginy, DSA and lipoidal CT. „Acta radiologica”, 1996 – 37 (1), p. 69 – 74.
7. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. „World J. Surg.” 1982,6 : 3-9.
8. Chiaramonte M., Straffolini T., Vian A. et al Rate of incidense of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. „Cancer”, 1999 – 85 (10), p. 2132 – 2137.
9. Coșciug G. Cancerul hepatic primar și ciroza. „Elanpoligraf”, Chișinău, 2009.
10. Dematteo R., Foug I., Jarnagin W., Blumgart L. Recent Advances in Hepatic Resection. „Sem. Surg. Oncol.” 2000, 19 : 200 – 208.
11. Fan S., Ng J. L., Poon R. et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma : the surgeon's role in long term survival. „Arch. Surg.” 1999, 1347 : 1124 – 30.
12. Fan S., Wong J. „No-touch” Surgery for hepato-billary cancer. „World Gastro-Enterol news.” Sprina 2000, 21-23.
13. Fujic H., Moriya K., Shintani Y. et al. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. „Gastroenterology” 2001, 120 : 1564 – 1565.
14. Gou Z., Li Q., He K. Diagnosis and Treatment of Hepatic Colangiocarcinoma. „Hep. Pancr. Dis. Int.” 2003, 2(1) 62 – 65.
15. Jarnagin W. Choloangiocarcinoma of the Extrahepatic Bile Dicts. „Sem. Surg. Oncol.”, 2000, 19 : 156 – 176.
16. Jeack D., Bachellier Ph., Oussoultzolou E. et al. Surgical Rezection of HCC. Post-operative Outcome and Long-term Rezults in Europa: An Overview. „Liver Transpl.”, 2004, 10, 2, supl. 1, 58 – 63.
17. Karl R.C., Morse S.S., Halpert R.D. et al. Preoperative evolution of patients for liver rezection : appropriate CT imaging. „Ann. of surg.” 1997, 217(3) p. 226 – 232.
18. Kawasaki S., Maknuchi M., Mijagama S. et al. Rezults of hepatic rezection for hepatocellular carcinoma. „World. J. of surg.” 1995 – 19(1) p. 31 – 34.
19. Kuntz E., Kuntz H.D. Hepatology. Principales and practice. Treatment. „Springler – Verlag”, Berlin, Heidelberg, 2002, 763 – 795.
20. Lau W. Primary Liver Tumors. „Sem. Surg. Oncol.” 2000, 19:135 – 144.

21. Li G.H. Surgical treatment of primary liver cancer complicated with chirosis. „Chinese Journal of Oncology”. 1993, 15 (2), p. 155 – 157.
22. Lo C.M., Lai E.C. et al. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography avoid exploratory laparotomy in patients with hepatocellular carcinoma. „Ann. of surg.” 1998 – 227(4) p. 527 – 532.
23. Macias Rodriguez M.A., Rendon Uneeta P., Tejada Cabrera M. et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. „Rev. Esp. Enferm. Digl.” 2000, Jul. 92(7) p. 458 – 69.
24. Mazzaferro V., Regalio E., Doci R. et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. „N. Engl. J. Med.”, 1996, 334, p. 693 – 699.
25. Miyakawa Y., Yoshizawa H. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan. „Indian Gastroenterol.” 2001, Mar. 20 supl, 1 p. 95 – 96.
26. Monto A., Wirght T. Epidemiology and Prevention of Hepatocellular carcinoma. „Sem. Oncol.”, 2001, 28, 5, 441 – 449.
27. Ohtomo K., Araki T., Iaty Y. et al. MR imaging of malignant mesenchymal tumors of the liver. „Gastrointest. Radiol.” 1992, 17 : 58 – 62.
28. Popescu Irinel. Chirurgia ficatului. Bucureşti, 2003.
29. Takenaka K., Kawahara N., Yamomoto K. et al. Results of 280 liver resection for hepatocellular carcinoma. „Arhives of surg.” 1996 – 131 (1) p. 71 – 76.
30. Yang H.I., Lu S.N., Liaw Y.F. et al Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. „N Engl. J. Med.” 2002; 347 : 168 – 174.
31. Абелев Г.И., Петрова С.Д., Храшкова Н.И. și al. Эмбриональный сывороточный альфа – глобулин и его синтез перевиваемыми гематомами мышей. «Биохимия», 1963, №4, с. 625 – 634.
32. Абелев Г.И. Эмбриональный сывороточный альфа – глобулин при злокачественных опухолях. «Вестник АМН СССР, 1970, №7, с. 49 – 57.
33. Израелашвили М. Ш., Комов Д.В. Опухоли печени. Тбилиси, 1990.
34. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. Практическая медицина, М. 2005.
35. Шалимов А.А., Калита Н.С., Буланов К.И. Резекции печени при опухолевые паразитозах. «Тезисы II конгреса онкологов стран СНГ». Киев, 2000, с. 693.