



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**

# **Cancerul pancreatic**

**Protocol clinic național**

**PCN - 175**

Chișinău 2014

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 1181 din 28.10.2014  
cu privire la actualizarea unor Protocoale clinice naționale**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Ghidirim Nicolae</b>	doctor habilitat în medicină, profesor universitar
<b>Antoci Lilian</b>	doctor în științe medicale
<b>Coșciug Gurie</b>	doctor habilitat în medicină, profesor universitar
<b>Godoroja Vitalie</b>	medic ordinator, chirurg, secția gastrologie
<b>Cernat Mircea</b>	medic ordinator, chirurg, secția gastrologie

**Recenzenți oficiali:**

<b>Victor Ghicavii</b>	d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Valentin Gudumac</b>	d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Ala Nemerenco</b>	d.ș.m., conferențiar universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Alexandru Coman</b>	Director general, Agenția Medicamentului
<b>Maria Cumpănă</b>	Director executiv, Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
<b>Iurie Osoianu</b>	Vicedirector, Compania Națională de Asigurări în Medicină

## CUPRINS

<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT.....</b>	<b>4</b>
<b>PREFAȚĂ.....</b>	<b>4</b>
<b>A. PARRTEA INTRODUCȚIVĂ.....</b>	<b>4</b>
A.1. Diagnosticul.....	4
A.2. Codul bolii.....	4
A.3. Utilizatori.....	4
A.4. Scopurile protocolului.....	4
A.5. Data elaborării protocolului.....	5
A.6. Data următoarei revizuirii.....	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului.....	5
A.8. Informația epidemiologică.....	5
<b>B. PARTEA GENERALĂ.....</b>	<b>6</b>
B.1. Nivelul de asistență medicală primară.....	6
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog raional).....	7
B.3. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (policlinica IMSP IO).....	8
B.4. Nivelul de asistență medicală spitalicească (IMSP IO).....	9
<b>C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ.....</b>	<b>10</b>
C.1.1. Algoritmul investigațiilor bolnavilor.....	10
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDEELOR.....</b>	<b>11</b>
C.2.1. Clasificarea.....	11
C.2.2. Factorii de risc.....	11
C.2.3. Grupuri de risc.....	12
C.2.4. Conduita pacientului cu cancer.....	12
C.2.4.1. Anamneza.....	12
C.2.4.2. Manifestări clinice.....	12
C.2.4.3. Investigații paraclinice (algoritm C.1.1.).....	12
C.2.4.4. Tratamentul.....	13
C.2.4.4.1. Pregătirea preoperatorie.....	13
C.2.4.4.2. Conduita postoperatorie a bolnavilor.....	14
C.2.4.5. Monitorizarea pacienților.....	14
C.2.5. Complicațiile tratamentului chirurgical.....	14
C.2.6. Tratament chimioterapic.....	14
C.2.7. Tratamentul radioterapic.....	17
<b>D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PROCEDURILOR     PROTOCOLULUI .....</b>	<b>19</b>
D.1. Instituții de asistență medicală primară.....	19
D.2. Secții de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog raional) .....	19
D.3. Secții de asistență medicală specializată de ambulator (policlinica IO) .....	19
D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească (secția gastrologie IO) .....	19
<b>E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI CLINIC.....</b>	<b>21</b>
<b>ANEXE .....</b>	<b>22</b>
Anexa 1: Ghidul pacientului cu Cancer pancreatic.....	22
<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>24</b>

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>CP</b>	Cancer pancreatic
<b>IMSP IO</b>	Instituție 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
<b>CPGRE</b>	Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică

## PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MSRM). Constituit din reprezentanți ai Institutului Oncologic din RM.

Protocolul Național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale în problema cancerului pancreatic și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MSRM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

## A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

### A.1. Diagnosticul: Cancer pancreatic

#### *Exemple de diagnostic clinic:*

1. Cancer pancreatic.
2. Regiunea cefalică.
3. Icter mecanic.

### A.2. Codul bolii: ICD-OC-25

### A.3. Utilizatori:

- Oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- Centrele de sănătate (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- Centrele medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- Asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, gastrologi, oncologi);
- Instituțiile (secțiile consultative);
- Secțiile specializate ale Institutului Oncologic (oncologi, medici imagiști, endoscopiști).

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

### A.4. Scopurile protocolului

1. Analiza situația, ținând cont de depistarea tardivă a bolnavilor de cancer pancreatic prin sporirea ponderii depistării precoce a procesului.
2. Constituirea grupelor de risc în apariția cancerului pancreatic prin elaborarea criteriilor ale acestui risc la nivelul CMF.
3. Elaborarea algoritmului de diagnostic la bolnavii cu suspiciune de cancer pancreatic la nivelul medicinei primare și specializate.

4. A elabora algoritmul de diagnostic la bolnavii de cancer pancreatic la nivelul policlinicii IO.
5. Constituirea algoritmului de tratament chirurgical și combinat la bolnavii de cancer pancreatic la nivelul IO.
6. Ameliorarea rezultatelor imediate ale tratamentului chirurgical bolnavilor de cancer pancreatic.
7. A ameliora rezultatele la distanță ale tratamentului la bolnavii de cancer pancreatic prin perfecționarea tehnicii chirurgicale și aplicarea tratamentului combinat.







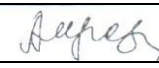
**A.5. Data elaborării protocolului: 2012**

**A.6. Data următoarei revizuirii: 2016**

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

Numele, prenumele	Funcția deținută
Ghidirim Nicolae, d.h.ș.m., profesor universitar	Șef laborator Gastropulmonologie, IMSP Institutul Oncologic
Antoci Lilian, d.ș.m.	Șef secția gastrologie a IO, colaborator științific superior.
Coșciug Gurie, d.h.ș.m, 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**

Denumirea instituției	Persoana responsabilă, semnătura
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 Experți al MS	

**A.8. Informația epidemiologică**

Cancerul pancreatic nu ocupă un loc de vază în structura oncologică, însă se include în categoria localizărilor cu pronostic foarte nefavorabil. Cu toate acestea sunt regiuni geografice cu incidență comparativ mai înaltă: Noua Zelandă, insulele Hawi. În Moldova cancerul pancreatic nu ocupă loc important, însă în ultimii 10-15 ani incidența a crescut semnificativ 3,8-4,0%.

## B. PARTEA GENERALĂ

### B.1. Nivelul de asistență medicală primară

Descriere (măsurii)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
<b>1.1. Profilaxia primară C.2.2.</b>	Lupta contra factorilor predisponibili la pancreatită. Profilaxia obezității: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Excluderea din rațion a alimentelor bogate în grăsimi, prăjite.</li> <li>• Factorii de mediu: alcoolismul, substanțe chimice, toxice.</li> <li>• Factorii sociali: starea economică nefavorabilă</li> <li>• Stresuri excesive.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Educația populației pentru un mod sănătos de viață.</li> <li>• Evitarea abuzului de consum al alcoolului.</li> <li>• Schimbarea modului de alimentare: evitarea grăsimilor, mâncărurilor prăjite, carne de porc, păsări înotătoare, înlocuite cu lactate, fructe și legume.</li> <li>• Profilaxia și tratamentul pancreatitelor, asanarea bolnavilor cu colelitiază. (caseta 3)</li> </ul>
<b>1.2. Profilaxia secundară</b>	Bolnavii care suferă de obezitate, gurmani. Schimbările statutului general și local. Apariția unor manifestări clinice neclare, tulburări în analizele clinice și biochimice.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Includerea bolnavilor în grupul de risc în dezvoltarea cancerului pancreatic cu: examenul fizic, controlul analizelor de laborator clinic și biochimic, investigații paraclinice (radiologice, USG). Termenul controlului se stabilește în funcție de gradul manifestărilor și devierilor stabilite la ultimul control.</li> </ul>
<b>1.3. Necesitatea consultului specialistului C.1.1. algoritm C.2.4.</b>	Monitorizarea bolnavilor obezi, cu pancreatite cronice, cu devieri în rezultatele analizelor biochimice.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigații clinice (examen fizic)</li> <li>• Analize de laborator clinic</li> <li>• Analize biochimice: bilirubina, proteinele, coagulograma, amilaza, fosfotaza alcalină, transaminaza.</li> <li>• Investigații paraclinice: examen radiologic, gastroendoscopic, USG. (Tabelul 1., casetele 5, 6, 7, 8)</li> </ul>
I	II	II
<b>1.4. Supraveghere C.2.4.5.</b>	Monitorizarea bolnavilor obezi și suferinzi de colecisto-pancreatite cronice	<b>Obligatoriu:</b> Programul supravegherii bolnavilor cu risc în dezvoltarea cancerului pancreatic, tratamentul bolnavilor cu colelitiază. (caseta 12)

**B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog raional)**

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
<b>1.1. Profilaxia primară C.2.2.</b>	Boli suportate în trecut: pancreatite cronice. Abuz de alcool. Preferință de alimentare cu grasimi, gurmani. Factori de mediu: contact cu substanțe chimice toxice. Factori sociali: stare economică nefavorabilă. Stresuri excesive. Factori genetici: mai mult de 2 membri ai familiei au fost sau sunt afectați de procese maligne.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informația populației referitor la modul sănătos de viață.</li> <li>• Schimbarea modului de alimentație.</li> <li>• Combaterea etilismului.</li> <li>• Tratatamentul corect al pancreatitei cronice, colelitiizei cronice. (casetă 3)</li> </ul>
<b>1.2. Profilaxia secundară</b>	Prezența bolnavilor pancreatici (pancreatite cronice), patologiile papilei Vater. Semne hematologice sau metabolice specifice patologiilor pancreatice	<b>Obligatoriu:</b> Includerea bolnavilor în grupul de risc înalt în dezvoltarea cancerului pancreatic cu control periodic (clinic, biochimic), paraclinic (USG, GaS, Radioscopie). Termenul controlului se stabilește individual în funcție de indicii obținuți la ultimul control.
<b>1.3. Diagnosticul și consultația specialistului IO. C.1.1. algoritm C.2.4.</b>	Orice bolnav, în special, cei obezi cu modificarea „nemotivată” a tabloului clinic, cu tulburări în analizele clinice și biochimice de laborator, sau apreciate la examenele paraclinice necesită consultația specialistului oncolog al IO și efectuarea investigațiilor necesare la indicațiile respective.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza</li> <li>• Examen fizic.</li> <li>• Analize de laborator: clinic, biochimic.</li> <li>• EGDS</li> <li>• Radioscopia stomacului și a duodenului.</li> <li>• USG.</li> <li>• TC, RMN – la necesitate.</li> </ul> (Tabelul 1., casetele 5, 6, 7, 8)
<b>1.4. Supravegherea bolnavilor tratați la IO. C.2.4.5.</b>	Bolnavii după tratament radical: rezecția pancreasului sau rezecția gastroduodenală.	<b>Monitorizarea:</b> Termenul consultațiilor repetate se determină în funcție de rezultatele obținute la ultimul control (casetă 12)

**B.3. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (policlinica IMSP IO)**

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Diagnosticul</b>		
<b>1.1. Confirmarea prezenței de cancer pancreatic C.2.4.3</b>	Suspecție de cancer pancreatic.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza</li> <li>• Indicații clinice, paraclinice</li> <li>• Radioscopia stomacului și duodenului</li> <li>• EGDS</li> <li>• USG</li> <li>• TC, RMN – la necesitate. (caseta 7, 8)</li> </ul>
I	II	III
<b>2. Aprecierea tacticii de tratament C.2.4.4.</b>	Necesitatea monitorizării evoluției procesului, stabilirea preventivă a tacticii de tratament. Consultația specialiștilor din alte domenii (cardiolog, pulmonolog, urolog, etc.)	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilirea definitivă a diagnosticului</li> <li>• Excluderea răspândirii procesului</li> <li>• Spitalizarea în secția gastrologie</li> <li>• Concretizarea indicațiilor pentru tratament chirurgical</li> <li>• Consultația anesteziologului. (caseta 9, 10)</li> </ul>
<b>3. Supravegherea bolnavilor după tratamentul chirurgical C.2.4.5.</b>		<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiecare 3 luni în decursul primului an, o dată în jumătate de an, al doilea an și o dată în an în al treilea an de la intervenție chirurgicală cu efectuarea: <ul style="list-style-type: none"> <li>- examenului clinic</li> <li>- analizelor de laborator: clinic, biochimic</li> <li>- USG, TC, RMN. (caseta 12)</li> </ul> </li> </ul>

**B.4. Nivelul de asistență medicală spitalicească (IMSP IO)**

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
-----------------------	--------------------	---



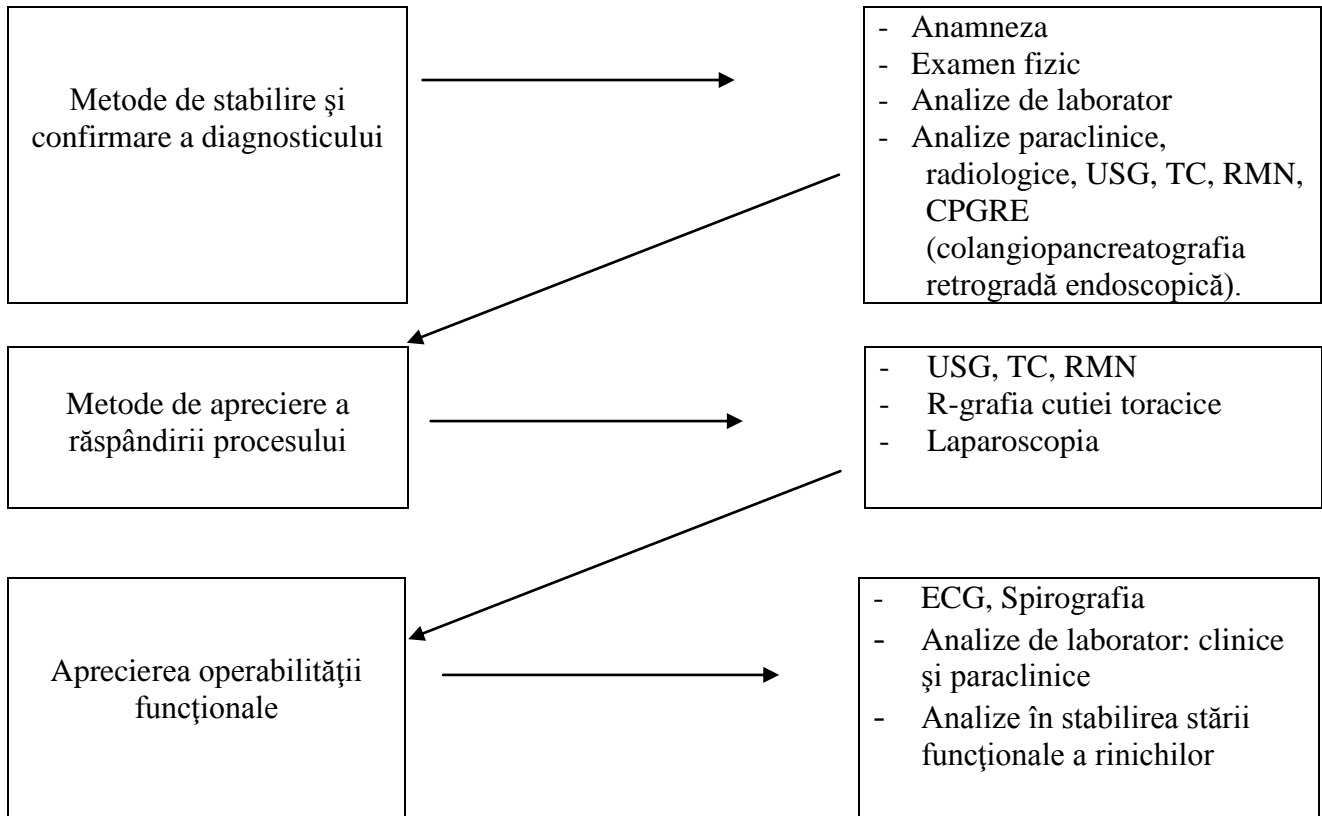
I	II	III
<b>1. Spitalizare</b>		<p><b>Criterii generale de spitalizare:</b>            Bolnavii cu diagnosticul de cancer pancreatic confirmat prin investigații clinice și paraclinice.            Bolnavii cu icter mecanic confirmat clinic și prin rezultatele analizelor de laborator după excluderea patologiilor neoncologice cu tabloul clinic similar se internează în secția gastrologie.</p>
<b>2.Diagnosticul C.1.1. algoritm C.2.4.</b>		<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza</li> <li>• Investigații de laborator clinice, paraclinice;</li> <li>• Investigații paraclinice EGDS, USG, TC, CPGRE (colangiopancreatografia retrogradă endoscopică).</li> <li>• Investigații generale ECG, spirometria;</li> <li>• Consultația specialiștilor de profil în prezența patologiilor asociate. (Tabelul 1., casetele 5, 6, 7, 8)</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratament chirurgical <b>C.2.4.4.</b>		<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conduita preoperatorie</li> <li>• Conduita chirurgicală (radicală, paliativă).</li> <li>• Conduita postoperatorie. (caseta 9, 10)</li> </ul>
3.2. Tratamentul chimioterapic <b>C.2.6.</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicații pentru chimioterapie</li> <li>• Contraindicații posibile pentru tratamentul specific</li> <li>• Scheme de chimioterapie combinată, monochimioterapie (caseta14)</li> </ul>
3.3. Tratament radioterapic <b>C.2.7.</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicații pentru radioterapie</li> <li>• Iradierea (caseta15)</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>- termenul trimiterii la IO.</li> </ul>

## C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ

Examenul clinic, analizele de laborator clinice și paraclinice, atât cât și investigațiile paraclinice prevăd stabilirea definitivă pentru aprecierea posibilității tratamentului chirurgical radical.

Tabloul clinic al unui icter mecanic, indiferent de stadiul de evoluție al procesului, în absența contraindicațiilor, servește indicație pentru un tratament chirurgical paliativ.

### C.1.1. Algoritmul investigațiilor bolnavilor



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

### C.2.1. Clasificarea

#### Caseta 1

##### Regiunile anatomice ale pancreasului:

1. Regiunea cefalică (C 25.0)
2. Corpul (C 25.1)
3. Regiunea caudală (C 25.2)
4. Tot pancreasul (C 25.8)

#### Caseta 2

##### Clasificarea clinică TNM

T – tumora primară

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 în limitele pancreasului

T<sub>1a</sub> – tumoră până la 2 cm în cea mai mare dimensiune

T<sub>1b</sub> – tumoră mai mare de 2 cm în cea mai mare dimensiune

T<sub>2</sub> – tumoră cu invadarea uneia din următoarele structuri: duoden, vezicula biliară, țesuturi adiacente ale pancreasului

T<sub>3</sub> – tumoră cu invadarea uneia din următoarele structuri: stomac, splină, colonul transvers. Vase sanguine principale, adiacente.

N – ganglionii limfatici regionali.

N<sub>x</sub> – nu s-au realizat examinările minime pentru aprecierea ganglionilor limfatici regionali

N<sub>0</sub> – nu sunt semne de afectare metastatică a ganglionilor limfatici regionali

N<sub>1</sub> – sunt semne de afectare metastatică a ganglionilor limfatici regionali

pTN – clasificarea patohistologică.

Regulile aprecierii categoriei pT și pN corespund cerințelor în determinarea categoriilor T și N.

### C.2.2. Factorii de risc în cancerul pancreatic

#### Caseta 3

- Factori de risc se consideră procesele patologice ale pancreasului care pot servi teren favorabil în apariția cancerului pancreatic sau pot predispuce pancreasul în apariția cancerului.
  - Pancreatite cronice recidivante.
  - Obezitatea.
  - Alcoolismul.
  - Abuz de băuturi alcoolice, grăsimi, mese copioase.
- **Factori sociali:** stare economică precară.
  - Stresuri excesive.
- **Factori genetici:** mai mult de 2 membri ai familiei au avut sau au procese maligne.

### C.2.3. Grupuri de risc în cancerul pancreatic

#### Caseta 4

1. Pacienți cu diagnostic de pancreatită cronică;
2. Persoanele care consumă în exces alcool;
3. Pacienți cu diagnostic de diabet zaharat;
4. Istoric familial de Cancer pancreatic;
5. Pacienți cu anamnezic de chisturi și pseudochisturi pancreatice;
6. Persoane expuse la substanțe carcinogene industriale (gudron de cărbune, benaftalamine, benzidine).

### C.2.4. Conduita pacientului cu cancer

#### C.2.4.1. Anamneza

#### Caseta 5

1. Prezența în trecut a pancreatitei.
2. Preferința meselor copioase, grase.
3. Abuz de băuturi alcoolice.
4. Prezența stresurilor excesive.

#### C.2.4.2. Manifestări clinice

#### Caseta 6

Stadiile incipiente evoluează asimptomatic până la apariția icterului mecanic (dacă procesul este localizat în regiunea cefalică) în afara icterului se mai manifestă pruritul. În cazul localizării în alte regiuni anatomice ale pancreasului apare simptomatologia specifică patologiilor aparatului digestiv: tulburări de apetit, sațietate precoce, disconfort epigastric, astenie fizică, scădere în pondere. Apariția devierilor sunt simptome tardive ale procesului.

În stadii avansate bolnavul prezintă: sindrom algic pronunțat care nu cedează, uneori nici după administrarea opioidelor în permanentă creștere a bilirubinei pe contul fracției directe. Treptat starea bolnavului se agravează, devine cașectic, apare simptomatologia insuficienței hepatice și renale (oligurie, anurie) comă și deces.

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

#### Tabelul 1.

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

### Caseta 7

#### Metode de diagnostic:

- Indicii analizelor de laborator (analiza generală a sângelui, coagulograma, bilirubina, ALT, AST, proteinograma).
- USG;
- TC.

### Caseta 8

#### • Metode de apreciere a răspândirii procesului:

- Examenul fizic cu aprecierea statutului local (palparea pancreasului, ficatului).
- R-grafia cutiei toracice
- Laparoscopia în scopul depistării metastazelor și canceromatozei.

#### • Investigații clinice și paraclinice:

- analiza generală a sângelui,
- analiza generală a urinei,
- analizalizele biochimice ale sângelui:
  - ureea, creatinina
  - bilirubinemia
  - proteine
  - ALT,  $\alpha$ -amilaza, lipaza, P-amilaza
  - coagulograma (indicele protrombinic, fibrinogenul),
  - ionograma,
  - grupa sângelui, Rh-factor
  - spirometria,
  - ECG.

## C.2.4.4. Tratamentul

### Caseta 9

- Intervenția chirurgicală este unica metodă de tratament chirurgical atât radical cât și paliativ.
- **Indicații către tratamentul chirurgical radical:**
  - Posibilitatea înlăturării procesului malign,
  - Lipsa metastazelor la distanță,
  - Operabilitatea funcțională a bolnavului.
- **Indicații către tratamentul chirurgical paliativ.**
  - Prezența icterului mecanic mai mult de o lună.

## C.2.4.4.1. Pregătirea preoperatorie

### Caseta 10

Aspectul și volumul pregătirii preoperatorii depinde de nivelul tulburărilor funcționale, în special de nivelul bilirubinei. În cazuri avansate operația poate fi efectuată în 2 etape: la prima se aplică o derivație externă a bilei cu diminuarea icterului în cazul operațiilor paliative, sau internă (biliodigestivă) în cazul planificării unei intervenții radicale.

Etapa preoperatorie include: perfuzii cu soluții de glucoză 5%, clorură de sodiu 0,9%, aminoacizi, acid ascorbinic etc.

Se efectuează corecția stării funcționale ale sistemului cardiovascular, respirator, a metabolismului proteic, echilibrului hidrosalin, tratamentul maladiilor asociate.

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

##### **Caseta 11**

Tratamentul postoperator depinde de caracterul și volumul intervenției chirurgicale, de starea generală a bolnavului, de patologiile asociate. Tratamentul perfuzional depinde de fiecare caz în parte în funcție de starea bolnavului și tulburările funcționale.

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

##### **Caseta 12**

Supravegherea în perioada postoperatorie depinde de caracterul și volumul tratamentului aplicat (chirurgical radical, chirurgical paliativ, chimioterapic). Periodic bolnavii urmează serii de tratament chimioterapic după tratamentul chirurgical paliativ. După intervenții radicale bolnavii sunt supuși tratamentului chimioterapic la apariția simptomatologiei recidivei sau a metastazării manifestate prin simptomatologia icterului mecanic.

Supravegherea la medicul specialist se face la fiecare 3 luni în decursul primului an, o dată în jumătate de an, al doilea an și o dată în an în al treilea an de la intervenție chirurgicală cu efectuarea:

- examenului clinic
- analizelor de laborator: clinic, biochimic  
USG, TC, RMN.

#### **C.2.5. Complicațiile tratamentului chirurgical**

##### **Caseta 13**

- complicații intraoperatorii – hemoragii intraabdominale
- complicații postoperatorii precoce:
  - hemoragii intraabdominale sau pancreonecroză
  - dehiscența anastomozelor aplicate
  - peritonită
  - insuficiența hepato-renală, comă
  - complicații de ordin general.

#### **C.2.6. Tratament chimioterapic**

##### **Caseta 14**

Criterii 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

#### Scheme 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, palpate, 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 până 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 sângelui + trombocite (o dată pe săptămână), analiza biochimică a sângelui ((glicemia, urea, creatinina, bilirubina, transaminazele ș.a. în funcție de necesitate) înaintea 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 aceleiași regim până 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.2.7. Tratamentul radioterapic**

#### **Caseta 15**

##### **Principii generale:**

- Radioterapie în cancerul pancreatic de obicei se realizează concomitent cu chimioterapie, cu excepție radioterapiei cu scop paliativ. Se recomandă radioterapie 3D-conformațională la acceleratorul linear.

- Recomendații pentru tratament radioterapic se bazează pe 4 scenarii:

1. Radioterapie preoperatorie la cancerul pancreatic rezecabil – Chimio-radioterapie bazată pe Fluorpirimidine sau Gemcitabina la pacienții selectați sau 2-4 serii de polichimioterapie urmate de chimioradioterapie bazată pe Fluor-pirimidine sau Gemcitabina . Doza sumară 45- 50,4 Gy cu doza pe ședință de 1,8- 2,5 Gy sau 36 Gy în 15 fracții.

2. Radioterapie postoperatorie la cancerul pancreatic rezecabil – opțiuni de tratament după pancreaticoduodenectomie sau pancreatectomie distală includ:

- a). Chimioradioterapie bazată pe Fluorpirimidine sau Gemcitabina, urmată de polichimioterapie.

- b) 2-6 serii de polichimioterapie urmate de chimio-radioterapie bazată pe Fluorpirimidine sau Gemcitabina. Doza sumară 45-46 Gy cu doza pe ședință 1,8-2 Gy la patul tumoral, anastomoze chirurgicale și căile limfatice locoregionale ,urmată de 5-9 Gy la patul tumoral și anastomoze chirurgicale.

3. Radioterapie la cancerul pancreatic local-avansat nerezecabil –

- a). Chimioradioterapie bazată pe Fluorpirimidine sau Gemcitabina la pacienții selectați.

- b) 2-4 serii de polichimioterapie urmate de chimioradioterapie bazată pe Fluorpirimidine sau Gemcitabina. Doza sumară 45- 54 Gy cu doza pe ședință de 1,8- 2,5 Gy sau 36 Gy

în 15 fracții.

**4. Radioterapie paliativă – Radioterapie în monoregim cu doza sumară de 30-36 Gy cu doza pe ședință 2,4-3 Gy la boala metastatică care necesită tratament paliativ a sindromului algic sau obstrucției. Radioterapie paliativă se recomandă la pacienții vârstnici sau cu maladii concomitente.**

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

<p><b>D.1. Indicațiile de asistență medicală primară.</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de familie</li> <li>• asistentă medicală de familie</li> <li>• medic laborant</li> </ul>
<p><b>D.2. Secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu (oncolog raional)</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic oncolog</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• medic histopatolog</li> <li>• medic laparoscopist</li> <li>• medic radioimagist</li> <li>• medic imagist</li> </ul> <p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Fibrogastro-duodenoscopia</li> <li>➤ Aparate pentru USG, TC</li> <li>➤ Cabinet radioimagistic</li> </ul>
<p><b>D.3. Instituțiile de asistență medicală specializată (Policlinica Institutului 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 funcționalist</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 radioimagistic</li> <li>➤ Laparoscop</li> </ul>
<p><b>D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secția gastrologie 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 funcționalist</li> <li>• medic radioimagist</li> <li>• medic imagist (USG, TC)</li> <li>• medic patomorfolog</li> <li>• medic citolog</li> </ul> <p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Fibrogastro-duodenoscopia</li> <li>➤ Laparoscop</li> </ul>

- |  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>➤ aparat ecografic</li><li>➤ cabinet radioimagistic</li><li>➤ sală de laparoscopie cu aparataj necesar</li><li>➤ laborator clinic</li><li>➤ laborator biochimic</li><li>➤ cabinete de diagnosticare funcțională</li><li>➤ bloc chirurgical</li><li>➤ laborator citologic</li><li>➤ laborator morfopatologic</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 pancreatic.	Proporția pacienților cu cancer pancreatic, care au fost diagnosticați în stadiile precoce pe parcursul unui an.	№ de pacienți cu cancer pancreatic diagnosticați în stadiile precoce pe parcursul unui an x100.	№ total de pacienți cu cancer pancreatic depistați de către medicul specialist (oncolog), medicul de familie pe parcursul unui an.
2.	A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu cancer pancreatic.	Proporția pacienților cu cancer pancreatic, cărora li s-a efectuat tratament conform recomandărilor PCN Cancerul pancreatic	№ de pacienți cu cancer pancreatic cărora li s-a efectuat tratament conform recomandărilor PCN Cancerul pancreatic pe parcursul unui an x100.	№ total de pacienți cu cancer pancreatic, 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 pancreatic	Proporția pacienților cu cancer pancreatic diagnosticați în stadii avansate pe parcursul unui an	№ de pacienți cu cancer pancreatic diagnosticați în stadii avansate pe parcursul unui an x100	№ total de pacienți diagnosticați cu cancer pancreatic pe parcursul unui an.

# ANEXE

## **Anexa 1: Ghidul pacientului cu Cancer pancreatic (CP)**

### ***Introducere***

Acest ghid include informații despre asistența medicală și tratamentul persoanelor cu CP în cadrul Serviciului de Sănătate din Republica Moldova și este destinat pacienților cu CP, 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 CP;
- modul în care pacientul poate evita, suspecta CP sau poate favoriza stabilirea precoce a diagnosticului de CP;
- factorii de risc pentru dezvoltarea CP, manifestările clinice ale maladiei;
- variantele de tratament modern în CP;
- modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu CP.

### ***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 CP și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

### ***Cancerul Pancreatic***

CP este definit ca o aglomerare de celule cu morfologie anormală, care apar la nivelul pancreasului și cresc rapid cu formarea diferitor mase, numite tumori. În Republica Moldova cancerul pancreatic nu ocupă loc important, însă în ultimii 10-15 ani incidența a crescut semnificativ 3,8—4,0%. Factorii predisponibili care pot fi considerați că ar putea influența apariția cancerului se consideră: obezitatea, pancreatita cronică recidivantă, etilismul, factori genetici.

### ***NB: Pentru prevenirea CP 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;
- 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 pancreasului.

## ***Factori de risc***

Factori de risc se consideră procesele patologice ale pancreasului care pot servi teren favorabil în apariția cancerului pancreatic sau pot predispuce pancreasul în apariția cancerului.

- Factori generali:
  - pancreatite cronice recidivante;
  - obezitatea;
  - etilismul;
- Factori sociali:
  - stare economică precară;
  - stresuri excesive;
- Factori genetici:
  - mai mult de 2 membri ai familiei au avut sau au procese maligne.

## ***Manifestări clinice***

Timp îndelungat procesul evoluează asimptomatic, fără manifestări clinice. În stadiile incipiente primul simptom care sugerează suspiciunea de cancer este icterul în multe cazuri observat de cei din jur (dacă procesul este localizat în regiunea cefalică), în afara icterului se mai manifestă pruritul cutanat. În cazul localizării în alte regiuni anatomice ale pancreasului apare simptomatologia specifică patologiilor aparatului digestiv: tulburări de apetit, sațietate precoce, disconfort epigastric, astenie fizică generală, scădere în pondere. Apariția devierilor sunt simptome tardive ale procesului.

În stadii avansate bolnavul prezintă sindrom algic pronunțat care nu cedează, uneori nici după administrarea opioidelor, în permanentă creștere a bilirubinei pe contul fracției directe. Treptat starea bolnavului se agravează, devine cașectic, apare simptomatologia insuficienței hepatice și renale (oligurie, anurie), comă și deces.

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

***Tratamentul:*** Intervenția chirurgicală este unica metodă de tratament chirurgical atât radical cât și paliativ.

### Indicații către tratamentul chirurgical radical:

- Posibilitatea înlăturării procesului malign;
- Lipsa metastazelor la distanță;
- Operabilitatea funcțională a bolnavului.

### Indicații către tratamentul chirurgical paliativ.

- Prezența icterului mecanic mai mult de o lună.

Aspectul și volumul pregătirii preoperatorii depinde de nivelul tulburărilor funcționale. Tratamentul postoperator depinde de caracterul și volumul intervenției chirurgicale, de starea generală a bolnavului, de patologiile asociate. Tratamentul perfuzional depinde de fiecare caz în parte în funcție de starea bolnavului și tulburările funcționale.

Supravegherea în perioada postoperatorie depinde de caracterul și volumul tratamentului aplicat (chirurgical radical, chirurgical paliativ, chimioterapic). Periodic bolnavii urmează serii de tratament chimioterapic după tratamentul chirurgical paliativ. După intervenții radicale bolnavii sunt supuși tratamentului chimioterapic la apariția simptomatologiei recidivei sau a metastazării manifestate prin simptomatologia icterului mecanic.

## **BIBLIOGRAFIE**

1. Gerota D. Explorarea pancreasului. Explorarea chirurgicală a abdomenului, 1982; 143-165.
2. Ghidirim N. Cancerul zonei pancreatoduodenale. Oncologie clinică, 1998; 205-219.
3. Buligescu L. Semiologia pancreatică. Ecoendoscopia pancreasului. Tratat de hepatogastroenterologie, Vol.II, 1999; 865-899.
4. Angelescu. Patologia pancreatică. Tratat de Patologie Chirurgicală, Vol.II, 2001; 2025-2043.
5. Gherasim L. Medicina internă. Bolile digestive, hepatice și pancreatice. Cancerul pancreatic. București, 2002, Vol III: 1037-1087.
6. Codrean L., Ghidirim N., Spataru V., Antoci L. Analiza supraviețuirii în cancerul pancreatic operabil și neoperabil. Anale științifice ale USMF „N. Testemițanu”, vol. 4. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2009, p. 143-146.
7. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. Москва, 2007, 447 стр.