


MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII
ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL RM

IMSP INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ



APROB =


Mihai CIOCANU
Director IMSP Institutul de Medicină Urgentă
„14” decembrie 2018

PROTOCOL CLINIC INSTITUȚIONAL

Cancerul hepatic primar

Chișinău 2018

Aprobat de către Consiliul științific și Consiliul Calității din cadrul IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

Aprobat prin ordinul IMSP Institutul de Medicină Urgentă nr.136 din 14.12.2018,,Cu privire la aprobarea Protocolului clinic instituțional „Cancerul hepatic primar”.

Elaborat de colectivul de autori:

Mîndrilă Corneliu

Medic chirurg, șef secție chirurgie de o zi;

Vovc Liviu

Șef Serviciu managementul calității serviciilor medicale.

PREFAȚĂ.....	3
ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT.....	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....	4
A.1. Diagnosticul.....	4
A.2. Codul bolii.....	4
A.3. Utilizatori.....	4
A.4. Scopurile protocolului.....	4
A.5. Data elaborării protocolului.....	4
A.6. Data următoarei revizuirii.....	4
A.7. Listele și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului...5	5
A.8. Informația epidemiologică.....	5
B. PARTEA GENERALĂ.....	6
B.1. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (secția consultativă IMSP IMU).....	6
B.4. Nivelul de asistență medicală spitalicească (IMSP IMU).....	7
C.1. ALGORITM DE CONDUCĂ.....	10
C.1.1. Algoritmul investigațiilor bolnavilor.....	10
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDEELOR.....	11
C.2.1. Clasificarea.....	11
C.2.2. Factorii de risc.....	15
C.2.3. Grupuri de risc în cancerul hepatic primar.....	16
C.2.4. Conduita pacientului cu cancer.....	17
C.2.4.1. Anamneza.....	17
C.2.4.2. Manifestări clinice.....	17
C.2.4.3. Investigații paraclinice (algoritmul C.1.1).....	17
C.2.4.4. Tratamentul.....	21
C.2.4.4.1. Pregătirea preoperatorie.....	26
C.2.4.4.2. Conduita postoperatorie a bolnavilor.....	26
C.2.4.5. Monitorizarea pacienților.....	26
C.2.5. Complicațiile tratamentului chirurgical.....	26
C.2.5.1. Tratament chimioterapic.....	26
C.2.6. Tratament radioterapic	26
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	27
D.1. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator (secția consultativă IMSP IMU).....	27
D.2. Instituții de asistență medicală spitalicească (secția chirurgie IMSP IMU).....	27
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI CLINIC.....	28
ANEXE.....	29
Anexa 1: Ghidul pacientului cu Cancer hepatic primar.....	29
BIBLIOGRAFIE.....	31

B.PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (secția consultativă IMSP IMU)

Descriere (măsurile)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Diagnosticul		
1.1 Confirmarea prezenței cancerului hepatic C.2.4	Suspecție de cancer hepatic.	Obligatoriu: - Anamneza (investigații clinice, α -fetoproteina) - Investigații paraclinice Metode de stabilire a diagnosticului - 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)
2. Aprecierea tacticii de tratament C.2.4.4.	Necesitatea monitorizării evoluției procesului, stabilirea preventivă a tacticii de tratament, consultația specialiștilor din alte domenii (oncolog, cardiolog, pulmonolog, urolog etc) la necesitate.	Obligatoriu: - Stabilirea definitivă a diagnosticului - Excluderea răspândirii procesului - Spitalizarea în secția de chirurgie pentru tratament chirurgical (la indicație) - Concretizarea indicațiilor pentru tratament chirurgical și excluderea contraindicațiilor - Consultația anesteziologului, reanimatologului (caseta 9)
3. Supravegherea bolnavilor după tratament radical C.2.4.5.		Supravegherea bolnavilor se efectuează la Institutul Oncologic Obligatoriu: • Fiecare 3 luni în decursul primului an cu: - Analiza de laborator – α -fetoproteina - Investigații clinice și paraclinice - USG cavității abdominale - TC și RMN la necesitate. (caseta 12)

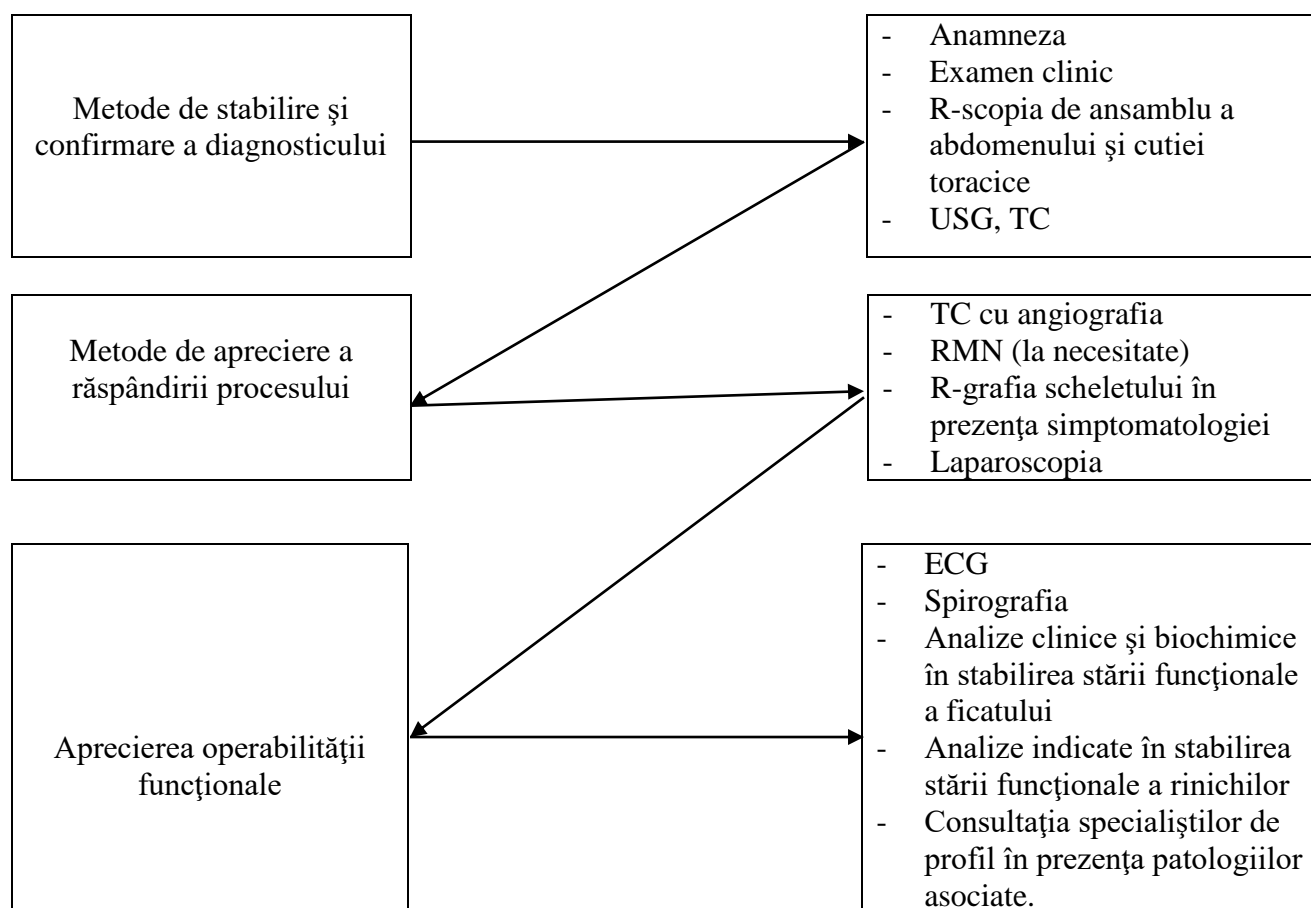
B.2. Nivelul de asistență medicală spitalicească (IMSP IMU)

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

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 patologii 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 forme 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.

Tumorile maligne primare hepatice sunt în general adenocarcinoame, cu două tipuri majore: *carcinomul hepatocelular* (90%) și *colangiocarcinomul (carcinomul căilor biliare intrahepatice)* [3].

Carcinomul hepatocelular varianta fibrolamelară (1% din CHC) nu se asociază cu ciroza hepatică, este frecvent la vârste mai tinere, prezintă o evoluție clinică lentă și poate fi de obicei rezecată chirurgical.

O variantă frecvent confundată cu metastazele de carcinoame renale și suprarenale este *carcinomul primitiv cu celule clare*.

Mult mai rar, se întâlnesc *sarcoame hepatice* (hemangioendoteliom, sarcom cu celule Kupfer).

Hepatoblastomul apare rar la adult, fiind mult mai frecvent la copii și adolescenți

Caseta 3.

Hepatocarcinomul reprezintă o afecțiune malignă unică prin faptul că alegerea optimă a tratamentului depinde atât de stadiul afecțiunii neoplazice, cât și de gradul de afectare prin boala de bază. Stadializarea clinică a tumorilor este importantă în stratificarea pacienților în funcție de categoriile prognostice și în ghidarea deciziei terapeutice. EASL (European Association for the Study of the Liver) recomandă ca stadializarea HCC să țină cont de patru parametri: stadiul tumorii (TNM), funcția hepatică (*Child-Pugh*), statusul funcțional al pacientului (PS, ECOG) și eficacitatea tratamentului. Până în prezent, au fost propuse câteva sisteme de stadializare: stadializarea Okuda, stadializarea BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), stadializarea CLIP (*Cancer of the Liver Italian Program*), stadializarea CUPI (*Chinese University Prognostic Index*) și stadializarea JIS (*Japan Integrated Staging*). Una dintre cele mai utilizate modalități de stadializare a hepatocarcinoamelor este stadializarea BCLC. Aceasta prezintă avantaje substanțiale față de celelalte stadializări: evaluarea stadiului tumorii, a statusului de performanță, a simptomelor în relație cu cancerul și prezintă aplicativitate clinică prin facilitarea alegerii tratamentului (figura 1) [3]. Stadializările JIP și CLIP sunt axate mai mult pe evaluarea prognosticului.

Clasificarea după TNM este bazată pe 3 componente:

T – extinderea tumorii primare;

N – starea ganglionilor limfatici regionali;

M – metastaze la distanță;

Elementul T:

T_x – nu s-au realizat examinările minime pentru aprecierea tumorii primare;

T₀ – fără semne de tumora primară

T₁ – tumoră până la 2 cm fără invazia vaselor sanguine;

T₂ – tumoră până la 2 cm cu invazia vaselor sanguine limitată într-un lob, sau peste 2 cm fără invazia vaselor sanguine;

T₃ – tumoră peste 2 cm cu invazia vaselor sanguine, sau tumori multiple limitate într-un lob, una care are peste 2 cm;

T₄ – tumori multiple în ambii lobi.

Elementul N:

N_x – nu s-au realizat investigațiile minime;

N₀ – nu s-au depistat metastaze ganglionare;

N₁ – ganglionii limfatici sunt invadați.

Elementul M:

M_x – nu au fost efectuate investigațiile necesare;

M₀ – metastaze la distanță lipsesc;

M₁ – sunt metastaze la distanță;

Gradul de diferențiere:

G_x – a fost imposibil de stabilit;

G₁ – grad crescut de diferențiere;

G₂ – grad mediu de diferențiere;

G₃ – grad scăzut de diferențiere;

G₄ – tumori nediferențiate.

Gruparea în stadii ai indicilor TNM			
Stadiul I	T ₁	N ₀	M ₀
Stadiul II	T ₂	N ₀	M ₀
Stadiul IIIA	T ₃	N ₀	M ₀
	T ₁	N ₁	M ₀
Stadiul IIIB	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
Stadiul IVA	T ₀	N ₀₋₁	M ₀
Stadiul IVB	T ₁₋₄	N ₀₋₁	M ₁

Clasificarea TNM (după ultimele criterii) nu este recomandată în HCC întrucât suferă modificări periodice, se bazează pe alterări morfologice și nu cuantifică adecvat prognosticul) sau prin **clasificarea Okuda**(cuantifică dimensiunile imagistice ale tumorii, funcția hepatică – ascita, albuminemia și supraviețuirea fără tratament).

Stadializarea Okuda :

- mărimea tumorii > 50 % din ficat
- ascita (decelată clinic)
- albumina serica < 3 mg / dl.

Criterii	Stadii	Supraviețuirea fără tratament
1. marimea tumorii > 50 % din ficat	I . nici unul din criteriile de mai sus nu este prezent	8,3 ani
2. ascita(decelată clinic)	II unul sau două criterii prezente	2 ani
3. albumina serică < 3 mg / dl;	III. trei criterii prezente.	0.7 ani

Stadializarea italiană CLIP (Cancer of the liver Italian Program) (2004) (34) cuantifică clasa Child, morfologia tumorii, AFP și tromboza portală.

Variabile		SCOR
Clasa CHILD	A	0
	B	1
	C	2
Morfologie tumorală	Un singur nodul și extensie ≤ 50 %	0
	Mai multi noduli și extensie ≤ 50 %	1
	Difuz sau extensie > 50 %	2
Alfa feto proteina	< 400	0
	> 400	1
Tromboza portală	NU	0
	DA	1

Scor total (0-6)

Clasificarea BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) propune un algoritm de tratament în funcție de dimensiunile tumorii, unicitatea sau multiplicitatea ei, invazia vasculară, rezerva funcțională hepatică (clasa Child) și de prezența sau nu a semnelor de hipertensiune portală . Avantajul major al stadializării BCLC admis azi este cuantificarea, odată cu stadializarea, a posibilității de tratament și a speranței de viață(6). Stadializarea BCLC este singura care în momentul actual îndeplinește aceste cerințe multiple. Va fi prezentată după opțiunile de tratament.

Clasificarea stadială conform Conferinței de Consens de la Barcelona (BCLC 2003)

Stadiul A (inițial)

Pacienți cu o singură tumoră, sau trei tumori <3 cm, ce pot fi supuși unei terapii radicale.

Substadiul A1: o singură tumoră, fără hipertensiune portală (HTP), bilirubină normală.

Substadiul A2: o singură tumoră, cu HTP, bilirubină normală.

Substadiul A3: o singură tumoră, cu HTP, bilirubină crescută.

Substadiul A4: trei tumori, indiferent de funcțiile hepatice.

Stadiul B (intermediar)

Pacienți asimptomatici cu tumori multinodulare, fără invazie vasculară sau extensie extrahepatică

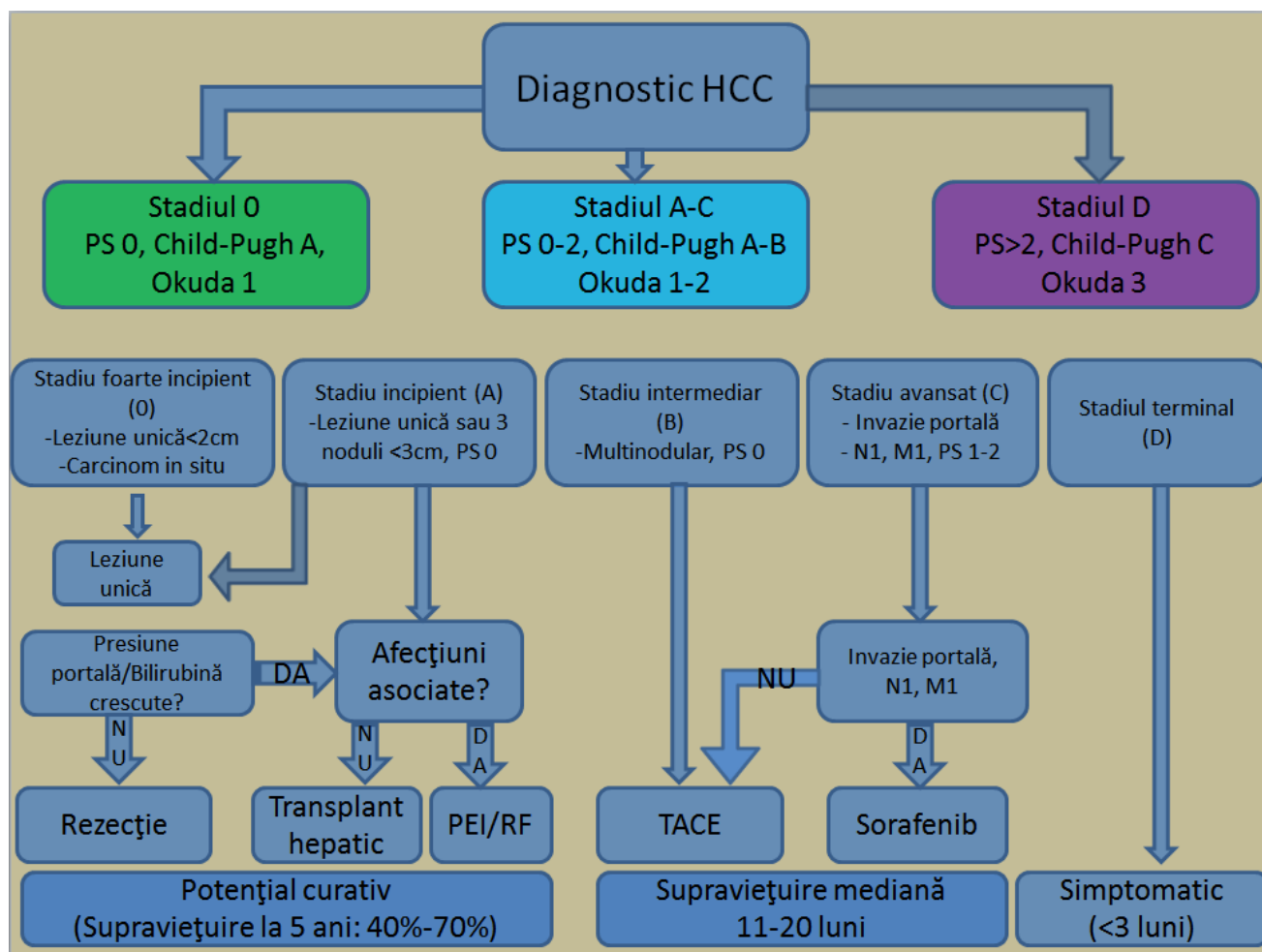
Stadiul C (avansat)

Pacienți simptomatici, sau invazie tumorală vasculară sau extrahepatică manifestă.

Stadiul D (terminal)

Pacienți cu simptome severe (deteriorarea statusului de performanță), sau alterarea avansată a funcțiilor hepatice.

Stadializarea BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), după Llovet



HCC, carcinom hepatocelular; PS, status de performanță ; PEI, injectare percutană de etanol ; RF, ablație prin radiofrecvență ; TACE, chemoembolizare trans-arterială.

C.2.2. Factorii de risc

Caseta 4.

Principalii factori de risc pentru HCC (3-6) sunt:

Sexul. HCC este mai frecvent la sexul masculin cu o distribuție B/F care variază de la 2/1 la 6/1 (7).

Vârsta de apariție a HCC este în medie de 60-65 de ani pentru bărbați și cu 5 ani mai puțin pentru femei. Variaza în funcție de momentul apariției infecției virale primare și cu concomitanța existenței altor factori de risc.

Consumul cronic de alcool (evaluat subiectiv prin anamneză > 80 g/zi, 10 ani) crește de 5 ori riscul de HCC. În 32-45 % din cazuri la marii băutori, alcoolul poate fi cauză unică pentru HCC, având ca stadiu intermediar ciroza alcoolică. Alcoolul este cofactor de risc pentru HCC în hepatitele cronice virale: în hepatita B alcoolul accelerează hepatocarcinogeneza, iar în hepatita C precipită apariția cirozei hepatice. (8,9).

Tutunul, prin potențialul carcinogenetic al diferitelor componente care se metabolizează în ficat determină o incidență de 3 ori mai mare pentru HCC la fumătorii cronici comparativ cu nefumătorii (10 - 12).

Canabisul (Marijuana , Cannabis sativa) este un factor independent de precipitare a fibrozei , cu precădere la pacienții infectați viral C (12).

Aflatoxinele alimentare au rol în carcinogeneza hepatică probabil prin acțiune mutagenă; această acțiune se amplifică la persoanele infectate cu virus B.

Antioxidanții din dietă (selenium, retinoizi) inhibă experimental cancerul hepatic (13).

Contraceptivele orale au și în prezent rol controversat. Sunt acceptate ca și cofactor, în special dacă coexistă cu factori de risc majori.

Obezitatea, DZ tip II și insulino-rezistența. 90% din persoanele obeze (IMC > 30 kg/m²) au varietate de ficat gras, de la steatoza hepatică simplă, la steatohepatită și ciroză hepatică. Evolutiv, HCC în aceste situații reprezintă stadiul terminal al steato-hepatitei non alcoolice non-virale, la rândul său consecința obezității. Steatohepatita este prezentă în 90% din cazurile de obezitate și poate asocia și alte caracteristici ale sindromului X metabolic: DZ tip II, dislipidemie, HTA. Insulino-rezistența este elementul fiziopatologic de bază al încălcării grase a ficatului (14). Pe acest fond apariția fibrozei severe are 3 factori predictivi independenți: obezitatea, prezența DZ și vârsta înaintată. HCC care apare pe fond de ciroză criptogenetică are incidență crescută a sindromului X metabolic comparativ cu HCC dezvoltat la pacienții cu ciroză hepatică de altă etiologie.

Alcoolul, tutunul și obezitatea sunt factori de risc independenți pentru HCC dar care acționează sinergic în hepatocarcinogeneza (15).

Infecția virală B. Virusul B nu are efect direct oncogen sau citopatic în hepatocitul infectat. Apariția HCC la pacienții cu hepatită virală B este un proces multistadial și multifactorial. Riscul apariției HCC crește cu durata bolii și cu severitatea afectării hepatice, fiind dependent de statusul viral. Factorii legați de statusul viral cu rol în carcinogeneza sunt: statusul HBe, nivelul viremiei, genotipul HBV, mutațiile care apar în timpul infecției cronice. Ag HBe este factor predictiv pentru HCC independent de nivelul transaminazelor sau de prezența cirozei hepatice.

Riscul de HCC este de 6 ori mai mare în cazul HBe pozitiv, comparativ cu HBe negativ (16). Nivelul viremiei > 10 000copii/ml (valoare de referință 300 copii/ml) crește semnificativ riscul de HCC, fiind factor de risc independent în apariția acestuia. Rolul genotipului HBV în apariția HCC este controversat. Genotipul C, comparativ cu B, este mai agresiv, în special în cazurile cu Ag HBe pozitiv (16-18).

Infecția virală C. Virusul C este factor dominant în HCC atât în țările vestice cât și în cele estice. Consumul concomitent de alcool, coinfectia cu alte virusuri etc contribuie la heterogenitatea acestei afecțiuni. Spre deosebire de infecția virală B,

valoarea viremiei și genotipul virusului C nu reprezintă factori de risc independenți pentru HCC (19 , 20).

Ciroza hepatică. Prevalența cirozei hepatice, indiferent de etiologia acesteia, variază între 80%-90% la pacienții cu HCC. Atât în infecția cronică cu virus B și C, cât și la consumatorii cronici de alcool, prezența cirozei hepatice crește riscul de HCC (21).

Factorii de risc pentru HCC asociați cirozei hepatice cu virus B sunt: vârsta peste 55 de ani, sexul masculin, severitatea afectării hepatice, viremia peste 10 000 copii/ml, Ag HBe pozitiv, genotipul C, asocierea altor carcinogeni (alcool, tutun)(22). Factorii de risc asociați carcinogenezei în ciroza hepatică cu virus C sunt: vârsta peste 55 ani, sexul masculin, asocierea porfiriei cutanea tarda, încărcarea cu fier, diabetul zaharat, steatoza hepatică, alcoolul, coinfecțiile virale.

HCC reprezintă o complicație frecventă a hemocromatozei ereditare (risc de 200 de ori mai mare comparativ cu populația generală)(23). Boala Wilson, deficitul de alfa 1 antitripsină, ciroza biliară primitivă, hepatita autoimună se complică rar cu HCC, în special atunci când sunt asociați și alți factori de risc (coinfecții virale)(24 - 26).

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 *Aspergillusflavus*;
4. Persoanele obeze;
5. Persoanele care utilizează îndelungat contraceptive sau steroizi androgeni anabolici;
6. Pacienții cu diagnosticul de hemocromatoză.

Următoarele categorii de pacienți cu risc pentru HCC trebuie să fie supravegheați:

- bărbați peste 65 ani , consumatori de alcool , tutun , canabis;
- pacienți obezi , cu diabet zaharat tip II și insulinorezistență;
- infecții virale B , C ;
- ciroză hepatică indiferent de etiologie.

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	Chirurgul, oncologul raional	Instituția specializată de nivel terțiar
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Colectarea anamnesticalui;</i> • <i>Explorări clinice;</i> • <i>USG;</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>TC</i> • <i>Analize clinice de laborator.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>stabilirea și confirmarea diagnosticului;</i> • <i>stabilirea operabilității;</i> • <i>stabilirea stadiului de evoluție;</i> • <i>elaborarea tacticii de tratament.</i>

Caseta 8: Metode de diagnostic

Testele de screening sunt :

Alfa fetoproteina (AFP)(valori normale : 10-20 ng /ml) are o sensibilitate sub 60-70% (5,6, 22). Valori > 400 ng / ml (mai recent peste 200 ng / ml)(6) sunt considerate patognomonice pentru HCC la pacienții cu risc. Cu toate acestea 2/3 din HCC cu dimensiuni sub 4 cm pot avea valori pentru AFP sub 200 și aproximativ 20 % din HCC nu produc AFP chiar dacă au dimensiuni mari (28).

Ultrasonografia efectuată de un examinator cu experiență și cu un echipament echografic performant pune în evidență cu ușurință leziuni mari. Ultrasonografia poate decela leziuni între 3 -5 cm într-un procent de 85-95 %. În mod obișnuit pe un ficat cirotic, neomogen, un nodul cu dimensiuni în jur de 1 cm (hipo, hiper, izoehogen sau cu echogenitate mixtă) este evidențiat greu.

Odată evidențiat, va fi urmărit și va beneficia de explorări complementare. Metoda are o sensibilitate de 60-80 % în detectarea leziunilor mici (între 1-2 cm) .Combinarea dozării AFP cu examinarea ultrasonografică ar trebui să îmbunătățească frecvența descoperirii unui HCC (Ghidul AASLD 2005 consideră combinarea acestor două metode fără un suport solid întrucât, cu toate că frecvența detecției HCC crește, cresc și costurile și rezultatele fals pozitive .

În concluzie examinarea ultrasonografică performantă este suficientă ca test screening la pacienții cirofici (grad de evidenta B). Ghidul american recomandă dozarea AFP ca test screening dacă echografia nu este de bună calitate sau nu este accesibilă (grad de evidență B) . Intervalul ideal între examinările echografice nu este cunoscut în prezent.

Intervalul de 6 luni (timpul de dublare a dimensiunilor tumorii) pare să fie optim, realist și ușor de realizat (grad de evidență B). Cu toate acestea supraviețuirea nu este influențată dacă examinarea se efectuează la 3 , 6 sau 12 luni . De menționat că acest interval nu trebuie redus la pacienții cu risc crescut (grad de evidenta C) .

Computer tomografia efectuată ca test de screening la 6 – 12 luni crește extrem de mult costurile screeningului, iriază pacientul și are o sensibilitate care variază între 44 – 86 % .

Rezonanța magnetică are aceleași dezavantaje ca și examinarea CT iar sensibilitatea metodei variază între 33-77 % (31).

RECOMANDĂRI:

- **examinarea echografică este recomandată ca test screening în HCC (nivel B) ;**
- **AFP este recomandată numai dacă ultrasonografia nu poate fi folosită (nivel B);**
- **metoda combinată (AFP plus examinarea ultrasonografică), CT, RMN nu îmbunătățesc**

- **supraviețuirea, cresc costurile și nu sunt recomandate ca test screening (nivel C);**
- **intervalul optim, dar nu ideal, de repetare a ultrasonografiei este de 6 luni (nivel C).**

DIAGNOSTICUL DE HCC

Diagnosticul HCC se face în două situații particulare :

1. Pacient cunoscut cirotic care la un test screening descoperă echografic un nodul . În cele mai multe cazuri nodulul este un HCC dar diagnosticul diferențial cu nodulul de regenerare trebuie cuantificat.

2. Pacient fără antecedente hepatice cunoscute căruia, la un examen imagistic (echografie, CT , RMN), i se pune în evidență un nodul hepatic.

Dacă există suspiciune imagistică de HCC se încearcă (clinic, biologic, endoscopic, imagistic) punerea în evidență a unei ciroze hepatice, context în care posibilitatea ca acest nodul să fie HCC crește.

Diagnosticul de HCC se face prin metode imagistice, combinate sau nu cu dozarea AFP, și prin examen histopatologic; ierarhizarea metodelor de examinare invazive sau neinvazive este dată în primul rând de mărimea formațiunii tumorale. Consensurile existente (3-6) propun următoarea modalitate de examinare.

Metode invazive

- leziuni nodulare < 2 cm: examen histopatologic și / sau citologie prin biopsie echo sau CT ghidată, indiferent dacă nodulul este sau nu vascularizat.

Metode neinvazive

- leziuni nodulare > 2 cm pe ficat cirotic - două modalități :

A. criterii imagistice : două tehnici imagistice coincidente (echografie, CT sau RMN cu contrast , arteriografie), care să demonstreze arterialitatea leziunii cu „wash out” în timp portal la un cirotic cu nodul hepatic > 2 cm;

B. criterii combinate : folosesc o tehnică imagistică care să demonstreze hipervascularizația arterială a formațiunii nodulare + AFP > 400 ng / ml . RMN –ul are performanțe superioare CT –ului în depistarea și caracterizarea nodulilor hepatici , fiind folosit în cazul în care examinarea CT- ului nu reușește să aducă suficiente elemente diagnostice (5).

Stadializarea unui HCC, care pare a fi tratabil, se face cu ajutorul unui CT spiral performant, în secțiuni subțiri, folosind obligator substanțe de contrast (care permit depistarea eventualelor metastaze intrahepatice). RMN-ul dinamic poate înlocui CT-ul spiral, metoda aleasă depinzând de posibilitățile și experiența locală (3).

Unele forme de HCC (forme difuze, infiltrante - ce reprezintă până la 10-15 % din tumorile hepatice primitive maligne) sunt dificil de diagnosticat în absența leziunilor focale vizibile imagistic. Pot apare imagistic cu aspect intens heterogen +/- tromboză portală segmentară sau globală, împreună cu valori mari (diagnostice) ale AFP.

În suspiciunea de HCC biopsia din nodul se va face doar atunci când criteriile clasice (imagistice +/- AFP) nu au pus diagnosticul (32,33). Biopsia echoghidată (sau CT ghidată) se va face cu ac fin (fine needle biopsy = FNA : ace cu diametrul exterior sub 1 mm) sau va fi de tip “ core biopsy “ (ace având diametrul peste 1 mm). Biopsia unei leziuni suspecte pentru HCC se evită dacă leziunea pare a fi operabilă (grad de recomandare B), din cauza riscului de diseminare (“ seeding “), care apare în 1-3 % din cazuri(4).

Consensul AASLD 2005 a adus unele modificari față de consensul EASL 2000, cu privire la diagnosticul HCC. Valoarea diagnostică a AFP a scăzut la 200 ng / ml; această valoare împreună cu decoperirea unei mase imagistice arterializate, este sugestivă pentru diagnostic. Un al doilea element de noutate îl reprezintă aspectul imagistic de

hipervascularizație arterială împreună cu “wash out - ul” în faza precoce sau tardivă venoasă, care permite ca diagnosticul să se pună doar printr-o singură metodă imagistică (CT sau RMN dinamic) și nu obligator prin două tehnici radiologice (consensul EASL). Se consideră că examinarea imagistică trebuie făcută cu aparatul performantă de către radiologii dedicați evaluării hepatice (6).

Studii de ecografie cu contrast (contrast enhance ultrasonography =CEUS , folosind Sonovue) hepatic din ultimii ani, prin rezultatele obținute, au indicat că și această tehnică poate fi folosită ca mijloc neinvaziv de diagnostic al HCC(6).

RECOMANDĂRI.Consensul AASLD precizează :

- **nodulii sub 1 cm găsiți pe ficat cirotic vor fi supravegheați ecografic la 3 – 6 luni, iar dacă aceștia nu își sporesc dimensiunile timp de doi ani , ulterior se monitorizează la fel ca și celelalte cazuri de ciroză;**
- **nodulii între 1-2 cm se vor evalua prin două tehnici imagistice dinamice (CT, CEUS , RMN), iar dacă au un aspect vascular tipic (hipervascularizație arterială cu “wash out” în faza portală), vor fi tratați ca HCC. Dacă cele două tehnici nu vor da rezultate concordante, biopsia ghidată a nodulului va fi indicată;**
- **pentru nodulii peste 2 cm (pe ficat cirotic) este nevoie de o investigație imagistică dinamică. Dacă apare un “pattern” vascular tipic (arterializarea tumorii și “wash out” venos tipic) se consideră nodulul HCC și se tratează (grad de evidență B).**

Ideal este stabilirea extensiei tumorale în vederea deciziei terapeutice corecte.

Pentru stadiile avansate de HCC, în care terapia agresivă nu își are rostul, se consideră suficientă evaluarea ecografică . În cazul în care se propune o tehnică de tratament invazivă (chiar chirurgie sau transplant) evaluarea va folosi tehnici performante care completează examenul clinic, dozarea AFP și examinarea ecografică (3,5). CT toraco - abdominală (sau RMN plus CT toracic) cu injectare de substanță de contrast stabilește: morfologia tumorală (leziune, număr, mărime); vascularizația portală și hepatică; interesarea altor organe sau a ganglionilor limfatici. CT cerebrală și scintigrafia osoasă se vor efectua dacă există semne clinice relevante în acest sens. Dacă se intervine chirurgical se indică consultul interclinic cu anestezistul (funcția respiratorie, gazometrie , EKG , echocardiografie).

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,
 - α -fetoproteina,
 - ionograma,
 - grupa sangvină,
 - ECG,
 - Spirografia,
 - La necesitate analize de laborator și paraclinice suplimentare la cele enumerate.

C.2.4.4. Tratamentul

Caseta 10.

I) **Tratamentul curativ** al HCC cuprinde următoarele categorii de tratament: rezecția chirurgicală, transplantul hepatic și terapiile percutane. Aceste tehnici curative se adresează nodulilor tumorali cu dimensiuni sub 5 cm sau până la 3 noduli sub 3 cm (criteriile Milano sau criteriile Mazzaferro).

Tratamentul HCC se va efectua în centre supraspecializate, cu experiență în chirurgia hepatică (și/sau transplant hepatic) sau în tratamentul percutan ecoghidat al nodulilor tumorali (depinzând de operabilitatea sau nu a tumorii).

Rezecția chirurgicală a tumorii hepatice primitive, care apare cel mai frecvent pe fond de ciroză hepatică (sau fibroză hepatică avansată) în peste 90% din cazuri, se poate realiza la pacienți cu clasa Child-Pugh A (5-6 puncte) sau clasa Child-Pugh B joasă (7 puncte), cu o bilirubină totală sub 2 mg% și fără semne majore de hipertensiune portală.

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.

Hepatectomia parțială/ extinsă

- Segmentectomia/lobectomia hepatică rămâne ce mai eficientă metodă terapeutică, dar numai 13-35% dintre pacienții cu CHC sunt candidați la chirurgie.

Cele mai bune rezultate (supraviețuire la 5 ani de 30-40%) se obțin în stadiile I și II de boală, la care pot fi obținute margini de rezecție chirurgicală de cel puțin 2 cm în parenchimul hepatic normal. Supraviețuirea este mai scăzută (12-37%) la pacienții cu tumori mari, cu invazie vasculară și ciroză avansată. Mortalitatea perioperatorie este < 5% (mai crescută în prezența cirozei).

Recidiva este frecvent observată în țesutul restant. Extinderea hepatectomiei este posibilă la 10-29% dintre pacienți.

- Tumorile mari pot fi înlăturate prin hemihepatectomie extinsă; riscul este reprezentat de metastazele mici în țesutul hepatic. Reintervenițiile pot fi de asemenea utile. Prognosticul este sumbru: supraviețuirea la 5 ani este de numai 25% chiar după operația cu intenție curativă (recidive intrahepatice sau metastaze pulmonare și osoase).

a) **Transplantul hepatic** are avantajul că rezolvă și problema bolii de bază (ciroza hepatică) odată cu îndepărtarea tumorii hepatice. Din această cauză, în ultimii ani am asistat la o creștere progresivă a numărului de transplante hepatice pe plan mondial, la pacienții cu ciroză hepatică complicată cu HCC, mai ales la cei în stadii funcționale avansate (ciroză decompensată), dar care îndeplinesc criteriile Mazzaferro (grad de evidență II). Rezultatele transplantului hepatic în ciroze complicate cu HCC sunt asemănătoare cu cele ale transplantului hepatic la pacienții fără HCC, supraviețuirea la 5 ani putând ajunge la 70%.

Timpul de așteptare pe lista pentru transplant (mai ales dacă este mai mare de 6 luni), poate reprezenta o problemă legată de progresia bolii, dar folosirea unor tehnici percutane de tratament (sau eventual a chemoembolizării) a fost propusă în așteptarea transplantului .

b) **Tratamentul percutan** al HCC se adresează tumorilor hepatice primitive care nu pot fi selectate pentru rezecție chirurgicală sau pentru transplant hepatic (care sunt primele două opțiuni terapeutice).

Distrukția locală reprezintă cea mai recent introdusă metodă curativă; utilizează metode simple (spitalizare scurtă), bine tolerate și care pot fi administrate percutan:

- chimice (alcool, acid acetic)
- fizice (hipertermie, laser, crioterapie, radiofrecvență, coagularea cu microunde, radioterapie)

intraoperatorie, radioterapie interstițială).

Distrucția locală nu este fezabilă în cazurile cu ascită, hipocoagulare, localizare subcapsulară cu risc crescut de hemoragie și diseminare tumorală .

Tehnicile percutane propuse și dovedite utile la ora actuală în terapia HCC sunt *alcoolizarea percutană ecoghidată* (percutaneous ethanol injection therapy=PEIT) și respectiv *ablația prin radiofrecvență* (radiofrequency ablation=RFA)(grad de evidență II).

Alcoolizarea percutană ecoghidată a HCC este o tehnică ce se efectuează de aproximativ 20 de ani, adresându-se tumorilor hepatice primitive neoperabile cu dimensiuni sub 3 cm. Sub ghidaj ecografic, se introduce în nodulul tumoral o cantitate de 5-20 ml alcool absolut/ședință, numărul de sedințe (2-6), depinzând de dimensiunile tumorale. Tehnica este ieftină, cu complicații extrem de rare (“seeding-ul” tumoral producându-se în aproximativ 3% din cazuri) (4) și ușor de efectuat. Numărul de cazuri tratate în lume până la ora actuală prin această tehnică este impresionant demare.

Necroza tumorală completă se produce după alcoolizarea percutană în 90-100% din cazuri în tumori sub 2 cm, în aprox. 70% din tumorile de 2-3 cm, dar doar în aprox. 50% din cazuri în tumorile între 3 și 5 cm . Supraviețuirea la 5 ani după terapia prin PEIT este de aproximativ 50% la pacienții cu ciroză clasa Child-Pugh A, fiind asemănătoare cu supraviețuirea după rezecțiechirurgicală.

Ablația prin radiofrecvență (RFA) utilizează energia termică pentru a produce necroza tumorală. Acul de ablație se introduce în tumoră ecoghidat (mai rar prin ghidare CT, atunci când nodulul hepatic nu poate fi detectat prin ultrasonografie), iar energia termică se eliberează pentru câteva minute (sesiuni de 5 minute), cu re poziționarea ecoghidată a acului. Tehnica necesită o aparatură relativ scumpă, este grevată de complicații în 1-14% din cazuri (depinzând și de experiența echipei de terapie) și în general este dureroasă, necesitând a fi efectuată sub sedo-analgezie. Existența unui nodul hepatic de tratat subcapsular, în domul hepatic, în apropierea colecistului, a hilului hepatic sau a colonului, face mult mai dificilă terapia prin această tehnică, din cauza riscurilor crescute de complicații.

Atât pentru PEIT cât și pentru RFA, evaluarea rezultatelor terapeutice se face cu CT spiral cu contrast, efectuat la 1 lună post terapie și care trebuie să demonstreze absența completă a captării de contrast de către tumoră, ca rezultat al necrozei tumorale complete. Dacă acest obiectiv nu este îndeplinit, atunci terapia va continua până la devascularizarea completă a nodulului. Realizarea terapiei percutane subecoghidare folosind substanțe de contrast ecografice (CEUS) poate fi de utilitate, permițând evaluarea în timp real al dispariției vascularizației tumorale sau continuarea terapiei până la atingerea acestuiobiectiv.

Rezultatele radioablației în HCC sunt încurajatoare , descriindu-se supraviețuiri la 3 și respectiv 5 ani, ale pacienților cu clasa Child-Pugh A, de aproximativ 90% și respectiv 70%. Studii controlate randomizate au arătat o rată de recurențe locale mai redusă decât pentru PEIT . În tumori hepatice primitive peste 3 cm rata de necroză tumorală completă a fost relativ redusă (aproximativ 50%) , ceea ce face discutabilă această terapie în tumori mai mari de 3cm.

Rezultatele comparative ale terapiei percutane, alcoolizare față de ablație prin radiofrecvență sunt în majoritate în favoarea ablației, prin numărul mai redus de sedințe de terapie (1,2 ședințe față de 4,8 ședințe pentru PEIT) , prin reducerea riscului de recurențe locale și prin creșterea supraviețuirii .

Alte tehnici percutane, cum ar fi injectarea intratumorală de acid acetic (PAAI), ablația laser sau ablația prin microunde, trebuie să mai facă dovada eficienței pentru a putea fi propuse ca terapie a HCC, iar studii prospective randomizate sunt necesare pentruaceasta.

Recomandările ghidului AASLD , sugerează că pentru tumori hepatice primitive neoperabile sub 2 cm, atât alcoolizarea percutană cât și RFA au efect asemănător, dar pentru tumori mai mari de 2 cm, ablația prin radiofrecvență este clar superioară (grad de evidență A).

Tratamentul paleativ al HCC este reprezentat de *chemoembolizarea transarterială*

(transarterial chemoembolization=TACE) sau **embolizarea transarterială** (transarterial embolization=TAE) și se adresează pacienților cirofici cu rezervă funcțională hepatică încă păstrată. Chemoembolizarea se realizează cu lipiodol și doxorubicină .

TACE și TAE se adresează pacienților cu HCC inoperabil și care nu beneficiază de terapii percutane. Ambele metode pot induce necroză tumorală întinsă la peste 50% din cazurile tratate . O metaanaliză a cazurilor tratate prin chemoembolizare, indică că această tehnică de terapie a crescut semnificativ supraviețuirea pacienților tratați , supraviețuirea la 2 ani a acestor pacienți cu HCC crescând de la 20% la 60% (față de lotul netratat), dar fiind legată de rezerva funcțională hepatică.

Tratamentul paliativ: Imunoterapia

Interferonii (IFN) au demonstrat o oarecare eficacitate în prevenția CHC la pacienții infectați cu virusurile hepatitei B sau C, chiar în stadiul de ciroză. Interferonul-alfa (IFN- α) reduce leziunile hepatice și progresia spre ciroză în 10-30% dintre pacienții cu hepatită cronică B.

Totuși, IFN- α prezintă eficacitate minimă în tratamentul CHC, cu o creștere marginală a supraviețuirii generale (14.5 vs. 7,5 săptămâni) comparativ cu terapia de susținere (BSC), la pacienții fără indicație de chirurgie, transplant, embolizare sau ablație locală.

În asociere cu CHT (protocolul PIAF), IFN- α pare să crească răspunsul tumoral, dar nu ameliorează supraviețuirea .

Tratamentul paliativ: Hormonoterapia

Factorii care ar sugera dependența androgenică a CHC, conducând la evaluarea hormonoterapiei, sunt:

- predominanța masculină
- posibilitatea inducerii prin terapia androgenică
- expresia fiziologică a receptorilor androgeni în ficatul normal (valori mari în CHC)
- prezența receptorilor pentru hormoni gonadotrofinici în unele linii celulare de CHC

Antiesterogenii nu au demonstrat eficacitate nici singuri, nici în asociație cu agoniștii hipofizari (LH-RH) cum ar fi flutamida și triptorelina. Un alt agent testat în câteva studii este tamoxifenul, un antiestrogen. Modelele preclinice sugerează o asociere între estrogeni și carcinogeneza hepatică, dar toate trialurile mari au fost dezamăgitoare, tratamentul cu tamoxifen fiind inutil .

Analogii de somatostatina inhibă proliferarea celulară prin stimularea subtipurilor de receptori (SRS) care sunt exprimați diferit în CHC. Nu au confirmat nici un avantaj de supraviețuire în ciuda obținerii unor aspecte de boală staționară.

Administrarea adjuvantă a interferonului pare a reduce ratele de recurență, dar rezultatele pozitive sunt, probabil, în relație cu supresia sau eradicarea infecției virale. Prin urmare, utilizarea interferonului în scop adjuvant nu este recomandată. Tratamentul combinat cu gemcitabină și oxaliplatin (GEMOX) a indus rate de răspuns de 18%, cu o supraviețuire medie de 11,5 luni în cadrul unui trial de fază 2 pe 32 de pacienți . Alte regimuri de chimioterapie convențională au fost ineficiente și nu pot fi recomandate pe baza datelor actuale. Datorită ratelor de răspuns reduse și lipsei impactului chimioterapiei convenționale asupra supraviețuirii, indiferent de forma de administrare (orală, intra-arterială, intra-venoasă, în combinație cu iradierea etc.), aceasta este rezervată doar pacienților cu forme nerezecabile de HCC și doar în cadrul studiilor clinice.

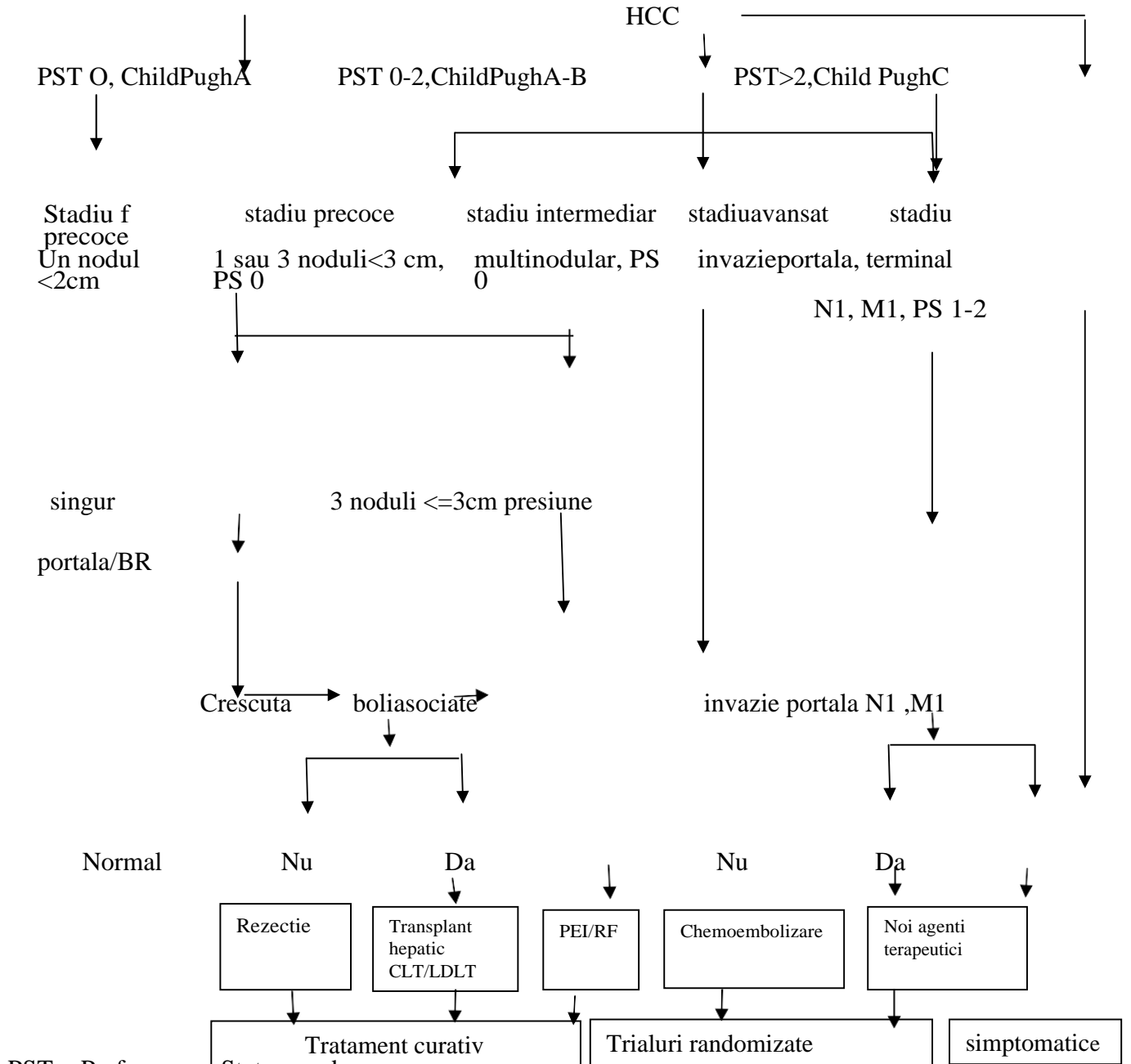
Ghidul AASLD recomandă chemoembolizarea transarterială (TACE) la pacienții neoperabili, cu tumori hepatice primitive mari sau multifocale, care însă nu au invazie vasculară sau metastazare la distanță (grad de evidență A).

Tamoxifenul (antiestrogenic), antiandrogenicii, octreotidul și interferonul nu au arătat beneficii pe supraviețuire (grad de evidență A), când sunt folosiți la pacienții cu HCC (recomandare grad B) și

deci nu au indicație de a fi folosiți la acești bolnavi.

Pentru pacienții cu stadii avansate de hepatocarcinom, cu stare generală profund alterată, se va efectua doar un tratament simptomatic, pentru reducerea suferinței pacientului.

Cel mai acceptat algoritm de diagnostic și tratament al HCC în prezent este cel propus de Barcelona Clinic Liver Cancer .



PST = Performance Status grades

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

rămîne 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.

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 patologiile 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 α -fetoproteină. După tratamentul radical rezecția ficatului cu înlăturarea tumorii nivelul α -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 (se efectuiază în cadrul Institutului Oncologic)

C.2.6. Tratament radioterapic (se efectuiază în cadrul Institutului Oncologic)

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.1. Instituțiile de asistență medicală specializată (secția consultativă IMSP Institutul de Medicină Urgentă)</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none">• medic chirurg• asistente medicale• medic laborant• medic funcționist• medic radioimagist• medic imagist (USG, TC)• medic histopatolog• medic citolog <p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Aparate pentru USG, TC➤ Cabinet radioimagistic
<p>D.2. Instituții de asistență medicală spitalicească: secția chirurgie IMSP Institutul de Medicină Urgentă.</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none">• medic chirurg• medic anesteziolog• medic reanimatolog• asistente medicale• medic laborant• medic funcționist• medic radioimagist• medic imagist (USG, TC)• medic histopatolog• medic citolog <p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ aparat ecografic➤ cabinet radioimagistic➤ sală de laparoscopie cu aparataj necesar➤ laborator clinic➤ laborator biochimic➤ cabinete de diagnostic funcțional➤ bloc chirurgical cu tot aparatajul necesar➤ laborator citologic➤ laborator patomorfologic➤ secție de reanimare.

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.

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 bânuie 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:

- pastrați 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. Protocolul clinic național „Cancerul hepatic primar” elaborat în a. 2014, revizuit în a.2016 și aprobat prin Ordinul MS nr.1181 din 28.10.2014.
2. 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.
3. Antoci L. Cancerul hepatic primar și ciroza hepatică. „Conf. IX Oncol. Moldova”, Chișinău, 1995, p. 196-200.
4. Antoci L. Epidemiologia cancerului hepatic primar. „Congreul Național de Oncologie”. Chișinău, 2000. 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 Techniques 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. 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.
11. Fan S., Wong J. „No-touch” Surgery for hepato-biliary cancer. „World Gastro-Enterol news.” Sprina 2000, 21-23.
12. Fujic H., Moriya K., Shintani Y. et al. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. „Gastroenterology” 2001, 120 : 1564 – 1565.
13. Gou Z., Li Q., He K. Diagnosis and Treatment of Hepatic Colangiocarcinoma. „Hep. Pancr. Dis. Int.” 2003, 2(1) 62 – 65.
14. Jarnagin W. Choloangiocarcinoma of the Extrahepatic Bile Dicts. „Sem. Surg. Oncol.”, 2000, 19 : 156 – 176.
15. Jeack D., Bachellier Ph., Oussoultzoulou 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.
16. 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.
17. 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.
18. Kuntz E., Kuntz H.D. Hepatology. Principales and practice. Treatment. „Springler – Verlag”, Berlin, Heidelberg, 2002, 763 – 795.
19. Lau W. Primary Liver Tumors. „Sem. Surg. Oncol.” 2000, 19:135 – 144.
20. Li G.H. Surgical treatment of primary liver cancer complicated with chirosis. „Chinese Journal of Oncology”. 1993, 15 (2), p. 155 – 157.
21. 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.
22. 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.
23. Mazzaferro V., Regalio E., Doci R. et al. Liver transplantation for the treatament of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. „N. Engl. J. Med.”, 1996, 334, p. 693 – 699.
24. 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.
25. Monto A., Wirght T. Epidemiology and Prevention of Hepatocellular carcinoma. „Sem. Oncol.”, 2001.
26. Ohtomo K., Araki T., Iaty Y. et al. MR imaging of malignant mesenchymal tumors of the liver. „Gastrointest. Radiol.” 1992, 17 : 58 – 62.
27. Popescu Irinel. Chirurgia ficatului. București, 2003.
28. 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.
29. 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.
30. Абелев Г.И., Петрова С.Д., Храшкова Н.И. și al. Эмбриональный сывороточный альфа – глобулин и его синтез перевиваемыми гематомами мышей. «Биокимия», 1963, №4, с. 625 – 634.
31. Абелев Г.И. Эмбриональный сывороточный альфа – глобулин при злокачественных опухолях. «Вестник АМН СССР, 1970, №7, с. 49 – 57.
32. Израелашвили М. Ш., Комов Д.В. Опухоли печени. Тбилиси, 1990.
33. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. Практическая медицина, М. 2005.
34. Шалимов А.А., Калита Н.С., Буланов К.И. Резекции печени при опухолевые параисениях. «Тезисы II конгреса онкологов стран СНГ». Киев, 2000, с. 693.