



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

CANCERUL PANCREATIC

**Protocol clinic național
(ediția II)**

PCN-175

Chișinău, 2024

**Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de experți al Ministerului Sănătății
din 30.09.2024, proces verbal nr. 3
Aprobat prin Ordinul MS al RM nr. 1084 din 23.12.2024
cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Cancerul pancreatic”, ediția II**

CUPRINS

SUMARUL RECOMANDĂRILOR.....	3
ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	5
PARTEA INTRODUCATIVĂ	6
A.1. Diagnosticul	6
A.2. Codul bolii (CIM 10): OC - 25.....	6
A.3. Utilizatori:	6
A.4. Obiectivele protocolului	6
A.5. Data elaborării protocolului: 2012	7
A.6. Data revizuirii: 2024.....	7
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului	7
A.10. Informația epidemiologică	8
PARTEA GENERALĂ.....	9
B.1. NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ PRIMARĂ.....	9
B.2. NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPECIALIZATĂ DE AMBULATOR (ONCOLOG RAIONAL)	10
B.3. NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPECIALIZATĂ DE AMBULATOR (instituție specializată)	11
B.4. NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPITALICEASCĂ (instituție specializată)	11
C.1. ALGORITM DE CONDUIȚĂ	14
C.1.1. Algoritmul de diagnostic și tratament al Cancerului Pancreatic.....	14
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDEELOR	16
C. 2.1. Clasificarea	16
C.2.2. Profilaxia	17
C.2.3.1. Anamneza.....	19
C.2.3.3. Diagnosticul.....	21
C.2.3.4. Principiile de tratament al CP	24
C.2.3.4.1. Tratamentul cancerului pancreatic rezecabil.	24
C.2.3.4.2. Tratamentul chirurgical	24
C. 2.3.4.2.1. Drenajul biliar preoperator	24
C.2.3.4.2.2.Tratamentul chirurgical radical	25
C. 2.3.4.2.3. Intervențiile laparoscopice în diagnosticul și tratamentul cancerului pancreatic	27
C. 2.3.4.2.4. Rezeckia radicală combinată cu rezeckia vaselor pentru cancer pancreatic.....	27
C. 2.3.4.2.5. Chirurgia laparoscopică și robotic-asistată în cazul cancerului pancreatic	28
C. 2.3.4.2.6. Tratamentul chirurgical paliativ al cancerului pancreatic.....	28
C.2.3.5. Evoluția naturală a CP	34
C.2.3.6. Supravegherea	35
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PROCEDURILOR PROTOCOLULUI	36
D.1. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMP	36
D.2. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMSA (oncolog raional)	36
D.3. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMSA (Centrul Consultativ Diagnostic Institutul Oncologic) .	36
D.4. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMS (secții specializate ale instituțiilor medicale terțiare).....	37
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	38
Anexa nr 1 Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru	39
Anexa nr.2 Ghidul pacientului cu Cancer pancreatic (CP)	40
Anexa nr. 3 Aprecierea statutului de rezecabilitate a CP în conformitate cu criteriile NCCN	42
Anexa nr. 4 Statusul de performanță ECOG și statusul de performanță Karnofsky	43
BIBLIOGRAFIE	44

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

Manifestările clinice ale cancerului pancreatic (CP) nu sunt specifice. Screeningul ar trebui efectuat în mod regulat pentru persoanele din grupul de risc înalt (Ia, A).

Persoanele din grupul de risc înalt pentru CP sunt persoanele cu anamneză de pancreatită ereditară, pancreatita cronică prelungită (cu durată mai mare de 2 ani), diabet zaharat de novo, sindromul Peutz-Jeghers, prezența la 1 sau mai multe rude de gradul I a CP și Sindrom Lynch, CP familial (prezența CP la 1 sau mai multe rude de gradul I), prezența mutației genei CDKN2A, BRCA1, BRCA2, PALB2 și ATM. Leziunile precursorale ale CP includ leziunile de neoplazie intraepitelială pancreatică-3 (PanIN3) și leziunile chistice cu displazie de grad înalt. Identificarea acestor leziuni împreună cu tumorile solide mici, localizate este, prin urmare, scopul screeningului și al supravegherii specializate în populațiile cu risc ridicat.

Monitorizarea dinamică a CA19-9, CEA, CA242 și a altor markeri tumorali serici este utilă pentru diagnostic, evaluarea prognosticului, monitorizarea recurenței/metastazelor postoperatorii și evaluarea efectului curative (Ia, A)

Examinarea prin CT abdominal conform protocolului de examinare, reprezintă prima opțiune pentru diagnosticul preoperator și stadializarea cancerului pancreatic. Pentru pacienții cu suspiciune de cancer pancreatic și metastaze hepatice, se recomandă RMN dinamică cu substanță de contrast pentru evaluarea ulterioară. (Ia, A)

Pentru pacienții care urmează a fi supuși stentării biliare în vederea soluționării icterului mecanic, examinarea imagistică prin RMN în regim colangiografic este obligatorie înainte de implantarea stentului. (Ib, A)

Suplimentar la CT sau RMN, PET/CT este potrivit pentru pacienții cu suspiciu la metastaze extrapancreatice sau în cazurile în care este necesar să se identifice natura tumorii pancreatice. (IIB,C)

Endoultrasonografia (EUS) prezintă anumite avantaje pentru stadializarea tumorii, dar precizia sa în stadializare este puternic influențată de abilitățile și experiența operatorului. EUS este în mare parte utilizată pentru a ghida puncția în vederea obținerii unei probe de țesut. Nu se recomandă utilizarea sa ca metodă obișnuită pentru stadializarea și diagnosticul cancerului pancreatic. (IIB, C)

Se recomandă implicarea unei echipe multidisciplinare (EMD) pentru managementul pacientului cu CP, stadializarea și evaluarea statutului de rezecabilitate a CP. Din punct de vedere anatomic, rezecabilitatea cancerului pancreatic este evaluată din perspectiva implicării vaselor de sânge principale din apropiere, a existenței metastazelor la distanță și a posibilității realizării rezecției R0. (Ia, A)

Drenajul biliar preoperator (PBD) prin implantarea stentului endoscopic este recomandat în cazul obstrucției biliare cauzate de cancerul pancreatic, complicată cu colangită și amânarea intervenției chirurgicale din cauza altor motive. (IIB,C)

Pentru pacienții cu risc sporit pentru cancer pancreatic local avansat și potențial rezectabil după terapie neoadjuvantă, se recomandă explorarea laparoscopică înainte de tratamentul chirurgical cu tentă radicală. (IIa,B)

Limfodisecția trebuie efectuată conform standardelor în dependență de tipul intervenției efectuate. Pentru o stadializare precisă a ganglionilor limfatici, trebuie obținuți mai mult de 15 ganglioni limfatici. (IIa,A)

Pentru pacienții cu o potențială rezecție R0, se recomandă rezecția radicală a cancerului pancreatic combinată cu rezecția și reconstrucția venei mezenterice superioare/veneii portale. (IIa,B)

Pentru pacienții cu cancer pancreatic care implică arterele, indicațiile chirurgicale ar trebui evaluate în funcție de posibilitatea rezecției R0, regiunile implicate și dacă este necesară reconstrucția. Nu se recomandă rezecția radicală a cancerului pancreatic combinată cu rezecția arterei mezenterice superioare. (III,C)

Pancreatectomia radicală laparoscopică sau robotic-asistată ar trebui efectuată selectiv de chirurgii experimentați. Tehnica laparoscopică utilizată pentru evaluarea oncologică necesită încă verificare prin studii clinice de înaltă calitate. (III,C)

Chimioterapia adjuvantă ar trebui începută în primele 8 săptămâni după intervenția chirurgicală. Chimioterapia de combinație reprezintă tratamentul de primă alegere, în funcție de starea fizică a pacientului. (IIa,A)

Examinarea imagistică reprezintă metoda principală pentru evaluarea eficacității terapiei neoadjuvante la pacienții cu cancer pancreatic, și ar trebui să fie combinată cu PET/CT, evaluarea markerilor tumorali și luarea în considerare a stării generale a pacientului. Calitatea evidenței: (III,B)

Pentru pacienții cu cancer pancreatic avansat și obstrucție a tractului digestiv se recomandă gastrojejunostomia sau plasarea stentului endoscopic în funcție de starea generală a pacientului. (IIa,B)

Pentru pacienții cu cancer pancreatic nerezecabil și obstrucție biliară, plasarea stentului endoscopic sau drenajul biliar transhepatic percutanat reprezintă prima alegere de tratament. (IIa,B)

Pentru pacienții cu cancer pancreatic avansat nerezecabil, tratamentul sistemic ar trebui să fie efectuat activ în funcție de statutul de performanță al pacientului. Tratamentul combinat este preferat. (Ib,B)

Toți pacienții cu cancer pancreatic avansat nerezecabil ar trebui să participe la studii clinice; testarea genetică ar trebui efectuată pentru determinarea tratamentului optim cu medicamente. (III,B)

IERARHIA DOVEZILOR ȘI PUTEREA RECOMANDĂRILOR

IERARHIA DOVEZILOR	PUTEREA RECOMANDĂRILOR
Ia - Dovezi obținute din recenzii sistematice și meta analize de trialuri clinice randomizate. Ib - Dovezi obținute din analiza unui singur trial controlat randomizat. IIa - Dovezi obținute din cel puțin un trial clinic nerandomizat, bine efectuat.	A – cel puțin un trial controlat randomizat ca parte a literaturii studiate, foarte bine realizat și cu referiri consistente privind recomandarea respectivă (nivelul dovezii Ia și Ib).
IIb - Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic de orice tip, bine efectuat, cvasi-experimental III - Dovezi obținute din studii descriptive neexperimentale bine efectuate, cum ar fi studii comparative, studii corelative, și studii de caz.	B – un studiu clinic bine condus dar nu un trial clinic randomizat axat pe tipul recomandării (nivelul dovezii IIa, IIb, III). Prin extrapolare de la un studiu de tip I.
IV - Dovezi obținute din rapoartele sau opiniile comitetelor de experți sau cele provenite din experiența clinică a personalităților.	C – rapoartele sau opiniile comitetelor de experți. Această clasă indică absența studiilor de calitate și cu aplicabilitate directă (nivelul dovezii IV). Prin extrapolare de la un studiu de tip I, II sau III.

GRADUL (PUTEREA) RECOMANDĂRII:

Grad A	foarte recomandat; există date suficiente că beneficiile depășesc riscurile.
Grad B	recomandat, dar dovezile existente sunt limitate ca număr și calitate a datelor; beneficiile depășesc riscurile.
Grad C	nu este recomandat de rutină; balanța risc beneficiu este apropiată.
Grad D	nu este recomandat de rutină, există dovezi care arată că e ineficient sau riscurile depășesc beneficiile.
Grad I	nu e recomandat de rutină, dovezile lipsesc și balanța risc beneficiu nu poate fi determinate

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ATI	Anestezie și terapie intensivă
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
PDAC	Adenocarcinom pancreatic ductal
CP	Cancer pancreatic
IMSP IO	Instituție Medico Sanitară Publică, Institutul Oncologic
CMF	centrul medicilor de familie
R-scopie	radioscopie
CBP	Căi biliare principale
CT	Tomografie computerizată
USG	Ultrasonografie
RMN	Rezonanța magnetică nucleară
ERCP	Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică
EUS	Endoultrasonografia
FNA	Aspirația cu ac fin
AC	Ax celiac
AMS	Artera mezenterică superioară
VMS	Vena mezenterică superioară
CBP	Căile biliare principale
AJCC	American Joint Committee on Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ECOG	Statusul de performanță ECOG, ” <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ”
IPMN	Neoplasm intraductal papilar mucinos
PTCD	Drenaj transhepatic percutanat
PET	Tomografie prin emisie de pozitroni
RAMPS	Pancreatectomia modulară radicală anterogradă
SBRT	Radioterapia stereotaxică
IARC	International Agency for Research on Cancer
CDKN2A	Genă supresoare de tumoare care joacă un rol important în reglarea ciclului celular și prevenirea dezvoltării cancerului.
BRCA1/2	Gene umane care furnizează instrucțiuni pentru producerea proteinelor implicate în reparația și menținerea integrității materialului genetic al celulelor
PALB2	Genă umană care oferă instrucțiuni pentru producerea proteinei PALB2
CA 19-9	Antigenul Carbohidrat 19-9
CEA	Antigenul Carcinoembrionar
mFOLFIRINOX	regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului pancreatic, versiune modificată a regimului original FOLFIRINOX
mFOLFOX6	versiune modificată a regimului original FOLFOX (Acidum folinicum, Fluorouracilum și Oxaliplatinum)
FOLFIRI	regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (Fluorouracilum, Leucovorinum, Irinotecanum)
CAPIRI	regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (Capecitabinum și Irinotecanum)
GEMCAP	regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (Tab. Capecitabinum și Sol. Gemcitabinum)
Blocatori de 5HT3	medicamente utilizate în principal pentru a preveni greața și vărsăturile induse de chimioterapie, radioterapie sau intervenții chirurgicale (Ex. Ondansetronum, Granisetronum, Palonosetronum)
AMP	Asistență medicală primară
AMSA	Asistență medicală specializată de ambulator
AMUP	Asistență medicală urgentă prespitalicească
AMS	Asistență medicală spitalicească

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, constituit din colaboratorii IMSP Institutul Oncologic, a Catedrei de Oncologie a Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în comun cu specialiștii gastroenterologi. Protocolul clinic național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind cancerul pancreatic și poate servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale (extras din protocolul național aferent pentru instituția dată, fără schimbarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor, casetelor etc.), în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea Ministerului Sănătății al Republicii Moldova pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul

Exemple de diagnostic clinic:

1. Cancer pancreatic cefalic, cT2NxM0.
2. Cancer pancreatic corp, cT2NxM1. Metastaze hepatice.
3. Cancer pancreatic cefalic, cT1cNxM0. Icter mecanic.

A.2. Codul bolii (CIM 10): OC - 25

- C25.0 Tumora malignă capul pancreasului,
- C25.1 Tumora malignă corpul pancreasului,
- C25.2 Tumora malignă coada pancreasului,
- C25.3 Tumora malignă canal pancreatic,
- C25.4 Tumora malignă pancreas endocrin,
- C25.7 Tumora malignă alte părți ale pancreasului,
- C25.8 Tumora malignă leziune depășind pancreasul,
- C25.9 Tumora malignă pancreas, fără precizare.

A.3. Utilizatori:

- Prestatorii de servicii AMP (medici de familie)
- Prestatorii de servicii AMSA
- Prestatorii de servicii AMUP
- Prestatorii de servicii AMU (departamentele de medicină de urgență/unitățile primiri urgențe)
- Prestatorii de servicii AMS (secțiunile cu profil terapeutic, chirurgical și de anestezie și terapie intensivă ale IMSP, spitale raionale, municipale, republicane, instituții medicale private)

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

A.4. Obiectivele protocolului

1. Identificarea persoanelor cu risc înalt pentru cancer pancreatic și monitorizarea lor periodică.
2. Asigurarea accesului pacienților cu CP la metodele moderne de tratament, sporirea numărului de pacienți care beneficiază de diagnosticare corectă și în timp util, pentru aplicarea tratamentului recomandat de medicina bazată pe dovezi.
3. Etapizarea diagnosticului și tratamentului CP la diferite niveluri de asistență medicală (primară, secundară și terțiară).
4. A unifica algoritmul și metodele de diagnostic și managementul pacientului cu CP
5. Asigurarea abordării individuale a pacienților prin selectarea corectă a metodei de tratament pentru pacienții cu CP.
6. Evaluarea și monitorizarea dinamică a pacienților cu CP stabilit în vederea recomandării și aplicării tratamentului necesar pentru ameliorarea rezultatelor imediate și la distanță.
7. Supravegherea individualizată a pacienților cu CP supuși intervenției chirurgicale și sau chimioterapeutice, la nivelul unității specializate de ambulator (prevenirea complicațiilor post – pancreatectomie).

8. A contribui la îmbunătățirea speranței de viață și a calității vieții a pacienților cu CP supuși terapiei chirurgicale sau/și chimioterapiei.

A.5. Data elaborării protocolului: 2012

A.6. Data revizuirii: 2024

A.7. Data revizuirii următoare: 2029

A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Numele, prenumele	Funcția deținută
Victor Șchiopu	dr. șt.med., asist. univ., Catedra de oncologie, USMF "Nicolae Testemițanu"
Lilian Antoci	dr. șt. med., șef Secție gastrologie, IMSP Institutul Oncologic
Mircea Cernat	dr. șt. med., medic ordinator, Secția gastrologie, IMSP Institutul Oncologic
Adela Țurcanu	dr. hab. șt. med., conf. univ., Disciplina de Gastroenterologie, USMF "Nicolae Testemițanu"
Lorena Mednicov	dr. șt. med., medic ordinator, Secția gastrologie, IMSP Institutul Oncologic
Victor Catrinici	dr. șt. med., medic ordinator, Secția gastrologie, IMSP Institutul Oncologic
Irina Caraman	medic ordinator, Secția anatomie patologică, IMSP Institutul Oncologic
Mihaela Gherasim	medic ordinator Secția gastrologie, IMSP Institutul Oncologic
Iurie Bulat	dr. hab. șt. med., prof. cercetător, vicedirector, IMSP Institutul Oncologic
Nicolae Ghidirim	dr. hab. șt. med., prof. univ., cercetător științific, șef Catedră de oncologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Recenzenți:

Numele, prenumele	Funcția deținută
Adrian Hotineanu	dr. hab. șt. med., prof. univ., cercetător științific, șef Catedră chirurgie nr.2, USMF „Nicolae Testemițanu”
Angela Peltec	dr. hab. șt. med., conf. univ., Disciplina de gastroenterologie, Departamentul de Medicină Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Structura/instituția	Prenume, nume, funcția
Catedra de oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Dumitru Sofroni , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Comisia științifico-metodică de profil Chirurgie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Evghenii Guțu , dr. hab. șt. med, prof. univ., președinte
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	Nicolae Bacinschi , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Catedra de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	Anatolie Vișnevschi , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Dragoș Guțu , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Ion Dodon , director general
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	Valentin Mustea , director
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	Aurel Grosu , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

A.9. Definiții utilizate în document

Cancer pancreatic (carcinomul exocrin pancreatic) – proces proliferativ malign datorat multiplicării continue și necontrolate a celulelor anormale din ducturile (85-90%) și acinii pancreasului ce se caracterizează printr-un grad înalt de invazie și metastazare precoce.

Adenocarcinomul pancreatic ductal – neoplasm epitelial pancreatic invaziv cu diferențiere glandulară (ductală), de obicei cu component mucinos luminal sau intracelular și fără alte componente ale altor tipuri histologice.

Carcinom pancreatic acinar – neoplasm malign exocrin pancreatic compus din celule morfologic asemănătoare cu celulele acinare și imunohistochimic pozitive la markerii acinari.

CP la limită rezecabil ("borderline resectable") – entitate clinică recunoscută drept un continuum între boala rezecabilă și boala nerezecabilă local avansată.

CP local avansat sau "boală local avansată" – definită în linii mari ca prezența interfaței tumoră-arteră $> 180^\circ$, având o venă portă sau venă mezenterică superioară non-reconstructibilă și fără semne de boală metastatică.

CP metastatic sau "boală metastatică" – prezența procesului neoplazic malign pancreatic și a metastazelor la distanță (stadiul IV).

Icter posthepatic (mecanic) - reprezintă un sindrom clinic manifestat prin colorația galbenă a sclerelor și tegumentelor, urină hiperchromă și scaun acolic determinat de prezența unei concentrații crescute a bilirubinei în sânge drept consecință a unei obstrucții extrahepatice a CBP.

Rezecția pancreatică – Rezecția pancreatică este un procedeu chirurgical de înlăturarea unei porțiuni de pancreas aplicată pacienților cu CP dacă (1) pacienții sunt considerați medical apți pentru o pancreatectomie proximală sau distală, (2) nu există dovezi de metastaze și (3) pacienții despre care se crede că au boală „rezecabilă”.

Status de performanță ECOG - măsurarea obiectivă a gradului în care o persoană diagnosticată cu o maladie oncologică este capabilă să desfășoare activități zilnice obișnuite și oferă o estimare a tratamentelor pe care le poate tolera.

A.10. Informația epidemiologică

Cancerul pancreatic reprezintă una dintre maladiile oncologice cu un pronostic sumbru, majoritatea pacienților fiind diagnosticați cu boală local avansată (30%-35%) sau metastatică (50%-55%) la momentul prezentării. Oportunitatea de a detecta CP atunci când este potențial vindecabil depinde de diagnosticul precoce și de capacitatea de a identifica și de a examina populațiile cu risc ridicat înainte de apariția simptomelor.

Aproape 74% dintre pacienți sunt diagnosticați cu vârsta cuprinse între 55 și 84 de ani. Doar 10% dintre pacienți sunt diagnosticați la vârsta mai mică de 55 de ani și 14% după vârsta de 84 de ani. PDAC întâlnit și la pacienți mai tineri de 40 de ani (mai rar). Bărbații și femeile sunt afectați în mod egal, iar afro-americanii au un risc ușor crescut în comparație cu caucazienii de a face această maladie (Vincent T. DeVita Jr., Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg 2019).

Factorii de risc neereditari implicați în carcinogeneza sunt: fumatul pe termen lung, vârsta înaintată, dieta bogată în grăsimi, indicele de masă corporală (IMC) ridicat, pancreatita cronică sau diabetul concomitent.

Marea majoritate ($>80\%$) a CP apare din cauza mutațiilor somatice care apar sporadic. CP familial, definit ca cel puțin două rude de gradul I cu CP, reprezintă doar 4%-10% din toate cazurile. Variantele BRCA2 sunt cele mai frecvente anomalii genetice observate în CP familial. La aproximativ 10% dintre pacienții cu cancer pancreatic sunt incriminați factorii ereditari, precum: pancreatita ereditară, sindromul Peutz-Jeghers, sindromul de melanom malign familial. Mutațiile în genele CDKN2A, BRCA1/2 și PALB2 s-au dovedit, de asemenea, implicate în dezvoltarea cancerului pancreatic familial. Cea mai frecventă formă histologică dintre neoplasmele pancreatice este Adenocarcinomul ductal pancreatic ($>90\%$) (Laura D. Wood 2012), celelalte subtipuri fiind reprezentate de carcinomul acinar, pancreatoblastomul și tumorile neuroendocrine.

PARTEA GENERALĂ

B.1. NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ PRIMARĂ

Descriere	Motive	Pași
Profilaxia		
1.1 Profilaxia primară C.2.2.	Profilaxia primară a CP implică identificarea factorilor de risc pentru CP, fiind orientată spre identificarea grupelor de risc către CP.	Standard/Obligatori: - Informarea populației cu privire la factorii de risc pentru cancerul pancreatic (<i>Tabelul 1</i>): - Îndemnarea și promovarea renunțării la fumat și a consumului excesiv de alcool. (A) - Promovarea adoptării unei regim alimentar echilibrat: o dietă bogată în legume, fructe, fibre și alimente cu conținut scăzut de grăsimi. Evitarea consumului excesiv de carne roșie și carne procesată. (A) - Identificarea și supravegherea pacienților din grupa de risc înalt pentru CP (<i>Caseta 2</i>). - Consiliere genetică și testare în cazul unui istoric familial de cancer pancreatic sau sindroame genetice asociate cu un risc crescut. (B) - Efectuarea consulturilor medicale periodice pentru evaluarea stării de sănătate și discuții cu medicul despre riscul personal și măsurile preventive (C)
1.2 Profilaxia secundară Screeningul grupului de risc înalt de risc	Diagnosticarea precoce a CP pentru a interveni cât mai rapid și a preveni progresia bolii	Standard/Obligatori: - Identificarea persoanelor din grupul de risc înalt pentru cancer pancreatic, supravegherea și monitorizarea clinico-paraclinică a acestor persoane (<i>Caseta 2</i>). - Screeningul CP la persoanele cu risc înalt. (<i>Caseta 3</i>)
1.3 Profilaxia terțiară	Profilaxia terțiară prevede identificarea măsurilor pentru prevenirea agravării bolii și a instalării complicațiilor CP, precum și îmbunătățirea calității vieții pacientului cu CP, supuși terapiei chirurgicale sau non-chirurgicale.	Standard/Obligatori: Urmărirea pacientului identificat cu CP post-evaluare și tratament oncologic de către specialistul gastroenterolog și de medicul de familie pentru evaluarea stării clinico-paraclinice în dinamică și corecția tratamentului la necesitate.
2. Diagnosticul C.2.3.2.	Diagnosticul se suspectează în prezența simptomatiei clinice la persoanele cu anamnezic agravat, sau în prezența factorilor de risc, sau la pacienții din grupul de risc înalt	Standard/Obligatori: - Datele clinice subiective și obiective (<i>Casetele 6,7</i>) - Investigații de laborator (<i>Caseta 8</i>) - Datele instrumentale:

	și este confirmat în baza evaluării de laborator și investigațiilor instrumentale.	➤ RMN sau/și CT organe interne cu contrastare – la indicația medicului specialist; Ultrasonografia endoscopică.
3. Necesitatea consultului specialistului gastroenterolog	Necesitatea consultării medicului specialist gastroenterolog este recomandată atunci când sunt identificați persoanele din grupul de risc înalt sau în prezența simptomelor asociate CP.	Standard/Obligatoriu: • Simptome clinice și examen obiectiv (<i>Casetele 6,7</i>) • Anamneza A (<i>Caseta 1</i>) • Investigații de laborator (<i>Caseta 8</i>) • USG abdominal, CT organe interne cu contrastare i.v. (A) • Evaluare multidisciplinară: gastroenterolog, oncolog, chirurg, imagist (<i>Caseta 3</i>)
4. Tratamentul recomandat de către specialistul gastroenterolog	Tratamentul este direcționat spre ameliorarea funcției exocrine și endocrine la pacienții cu CP supuși terapiei chirurgicale (rezeckie sau pancreatectomie totală) și managementul reacțiilor postchimioterapie.	Standard/Obligatoriu: • Instituirea terapiei de substituție a enzimelor pancreatice, prin utilizarea minimicrosferelor, cu doze adaptate în funcție de severitatea sindromului de malnutriție. • Tratamentul reacțiilor adverse (hepatotoxice și gastrointestinale) ale chimioterapiei.
5. Supraveghere	Supravegherea permite detectarea CP într-un stadiu mai timpuriu la grupul persoanelor cu risc foarte înalt. IIa.	Standard/Obligatoriu: Supravegherea persoanelor cu risc de a dezvolta cancer pancreatic. (<i>Caseta 5</i>)

B.2. NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPECIALIZATĂ DE AMBULATOR (ONCOLOG RAIONAL)		
Descriere	Motive	Pași
1. Diagnostic	Pacienții care prezintă suspiciu clinic și imagistic pentru cancer pancreatic sunt referiți la consultația oncolog.	Standard/Obligatoriu: • Colectarea anamnezei (A) (<i>Caseta 1</i>) • Examen fizic A (<i>Caseta 7</i>) • Investigații de laborator (<i>Caseta 8</i>) • Evaluarea titrului markerilor tumoral: CA 19-9, CEA, CA242 B • USG abdominal, CT abdominal cu contrastare i.v. și sau RMN regim colangiopancreatografic, B (<i>Tabel 2</i>) • EUS cu biopsie (C) • Direcționarea pacienților pentru consultația specialistului cu competențe în chirurgia pancreasului.
2. Tratament	• Pacient cu suspexie de cancer pancreatic în perioada efectuării investigațiilor de confirmare sau infirmare a diagnosticului;	• Tratament simptomatic pentru ameliorarea simptomaticeii; • Tratament simptomatic, suportiv pentru menajarea efectelor secundare după tratamentul aplicat, conform PCN -133, PCN - 134,

	- Pacient aflat în perioada tratamentului neo-adjuvant sau adjuvant; - Pacient cu cancer pancreatic avansat care necesită îngrijiri paliative.	PCN - 135.
3. Supraveghere	Bolnavii în perioada tratamentului neo-adjuvant sau după tratament radical pancreatectomie proximală sau distală.	Monitorizarea: - Termenul consultațiilor repetate se determină în funcție de rezultatele obținute la ultimul control - Evaluare multidisciplinară: gastroenterolog, oncolog, chirurg
B.3. NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPECIALIZATĂ DE AMBULATOR (instituție specializată)		
Descriere	Motive	Pași
1.Diagnostic	- Icter mecanic de origine neoplazică - Date sonografice sau tomografice caracteristice prezenței formațiunii de volum pancreatice - CA 19-9 și CEA elevați - Anamnestic eredo-colateral agravat și semne clinice suspecte pentru CP prezente. Ib (Okusaka 2023)	- Colectarea anamnezei, A (<i>Caseta 1</i>) - Examen fizic, A (<i>Caseta 7</i>) - Investigații de laborator (<i>Caseta 8</i>) - USG abdominal, CT abdominal cu contrastare i.v., RMN în regim colangiopancreatografic, B (<i>Caseta 9, Tabel 2</i>) - EUS cu biopsie (C)
2. Aprecierea tacticii de tratament	Cancer pancreatic confirmat morfologic, stadializat.	- Examinarea multidisciplinară: chirurg, oncolog medical, specialist în radioterapie, imagist, anatomopatolog, anesteziolog ș.a. (A) - Aprecierea statutului de performanță a pacientului. (A)
3. Supraveghere	Pacienți cu CP confirmat, supuși tratamentului neoadjuvant, chirurgical radical, adjuvant.	Standard/Obligatoriu: - Investigații de laborator (<i>Caseta 8</i>) - TC cu contrastare i.v. a toracelui și abdomenului/RMN. (A)

B.4. NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPITALICEASCĂ (instituție specializată)		
Descriere	Motive	Pași
1. Spitalizare	- CP confirmat; - Complicații cauzate de CP (Icter mecanic, obstrucție duodenală, hemoragie digestivă superioară); - Necesitatea aplicării unui tratament intensiv sau procedurile invazive; - Necesitatea aplicării tratamentului	Standard/Obligatoriu: - Colectarea anamnezei (A) (<i>Caseta 1</i>) - Examen fizic A (<i>Caseta 7</i>) - Aprecierea statutului de performanță ECOG. (A) - Investigații de laborator (<i>Caseta 8</i>) - USG abdominal, CT abdominal cu contrastare i.v., RMN. (A)

	chimioterapic sau radioterapic și monitorizarea efectelor secundare; • Pacienții cu cancer pancreatic care prezintă o stare generală de sănătate grav afectată, complicații severe sau simptome necontrolate; • Necesitatea evaluării inițiale sau ajustări ale tratamentului.	(Caseta 9, Tabel 2) • Laparoscopie de diagnostic/evaluare. C (Caseta17)
2. Tratamentul CP		
2.1. Tratamentul CP rezecabil. C.2.3.4.1. C.2.3.8.2.2.	CP rezecabil conform criteriilor de rezecabilitate	Standard/Obligatori: 1. Aprecierea statutului de rezecabilitate a tumorii. 2. Tratament chirurgical radical (Ia, B) a. Pancreatectomia parțială: - Duodenpancreatectomia cefalică (procedura Whipple sau Traverso-Longmire), - Pancreatectomia distală. (Ib, B) b. Pancreatectomia totală. (II, C) 3. Pancreatectomia parțială combinată cu rezecția de vase. (II, C)
2.2. Tratament CP borderline rezecabil	CP "borderline" rezecabil conform criteriilor de rezecabilitate	• Aprecierea statutului de rezecabilitate a tumorii. (Ia, A) • Aprecierea statutului de performanță ECOG a pacientului, prezența patologiilor concomitente, prezența complicațiilor procesului tumoral, indicilor de laborator. (Ia, A) • Evaluarea mutațiilor genei BRCA. (II, B) • La prezența în tumoră a mutațiilor BRCA se consideră optimale combinările FOLFIRINOX sau Sol. Gemcitabinum + derivați de platina. (III, B) • Evaluare pentru constatarea prezenței sau absenței avansării procesului neoplazic. (II, B) • Tratament chirurgical cu tentă radicală II, A (Caseta 11)
2.3. Tratamentul adjuvant	Pacienții care au suportat pancreatectomie parțială sau totală.	• Evaluarea pacienților pentru excluderea avansării maladiei (bilanț oncologic, markerul CA19-9). (II,A) • Efectuarea chimioterapiei adjuvante tuturor pacienților supuși tratamentului chirurgical. Ia, A (Caseta 28) • Tratamentul se va iniția până la 8-12 săptămâni post-chirurgical. III,

		B Tratament radioterapic în doze fracționate câte 1,8-2Gy, sumar constituind 45-46 Gy pe patul tumoral și ganglionii limfatici adiacenți, urmat suplimentar de 5Gy pe patul tumoral și anastomoze. (II, B) (<i>Caseta 21</i>)
2.4. Tratamentul cancerului pancreatic metastatic C.2.3.4.4.1.	- Pacienții cu CP nerezecabil - Pacienții cu CP confirmat și metastaze la distanță	- Evaluarea statutului de performanță ECOG al pacientului. (Ia, A) - Tratament conform regimului de chimioterapie de I linie: combinațiile FOLFIRINOX, Sol. Gemcitabinum + Pulb. Nab-Paclitaxelum*, Sol. Gemcitabinum + derivați de platină (Cisplatinum sau Sol. Carboplatinum sau Sol. Oxaliplatinum), Sol. Gemcitabinum + Tab. Capecitabinum (GEMCAP) sau monoterapia cu Sol. Gemcitabinum până la avansarea procesului tumoral sau toxicitate inacceptabilă. Durata: 8-12 săptămâni (cu intervalul 2-4 săptămâni între cure) (II, B) (<i>Caseta 26</i>) - Tratament conform regimului de chimioterapie de a II-a linie: Sol. Gemcitabinum + derivați de platină (Cisplatinum sau Sol. Carboplatinum sau Sol. Oxaliplatinum), Sol. Gemcitabinum + Pulb. Nab-Paclitaxelum*, Sol. Gemcitabinum + Tab. Capecitabinum, mFOLFIRINOX, mFOLFOX6, FOLFIRI, CAPIRI, OLF, Sol. Gemcitabinum, Tab. Capecitabinum, Sol. Fluorouracilum + Calcium folinatum* ș.a. (II, B) (<i>Caseta 28</i>) - Obiectivizarea dinamicii procesului neoplazic fiecare 6-8 săptămâni prin TC/RMN în 3 nivele cu contrastare. II,B - Radioterapia paliativă cu dozele uzuale de 25-36 Gy în fracții de 2,4-5 Gy la nivelul tumorii primare. (II, C) (<i>Caseta 21</i>) - Tratament chirurgical cu tentă paliativă (II, B) (<i>Caseta 20</i>).
3. Externare cu îndreptare/transfer pentru monitorizare la nivelul de asistență medicală primară și oncolog medical raional		Extrasul va include obligatoriu: -diagnosticul definitiv cu confirmarea morfologică; -descrierea detaliată a tratamentului efectuat; -recomandări în supravegherea bolnavului la domiciliu; -termenii prestabiliți pentru monitorizare dinamică la IO.

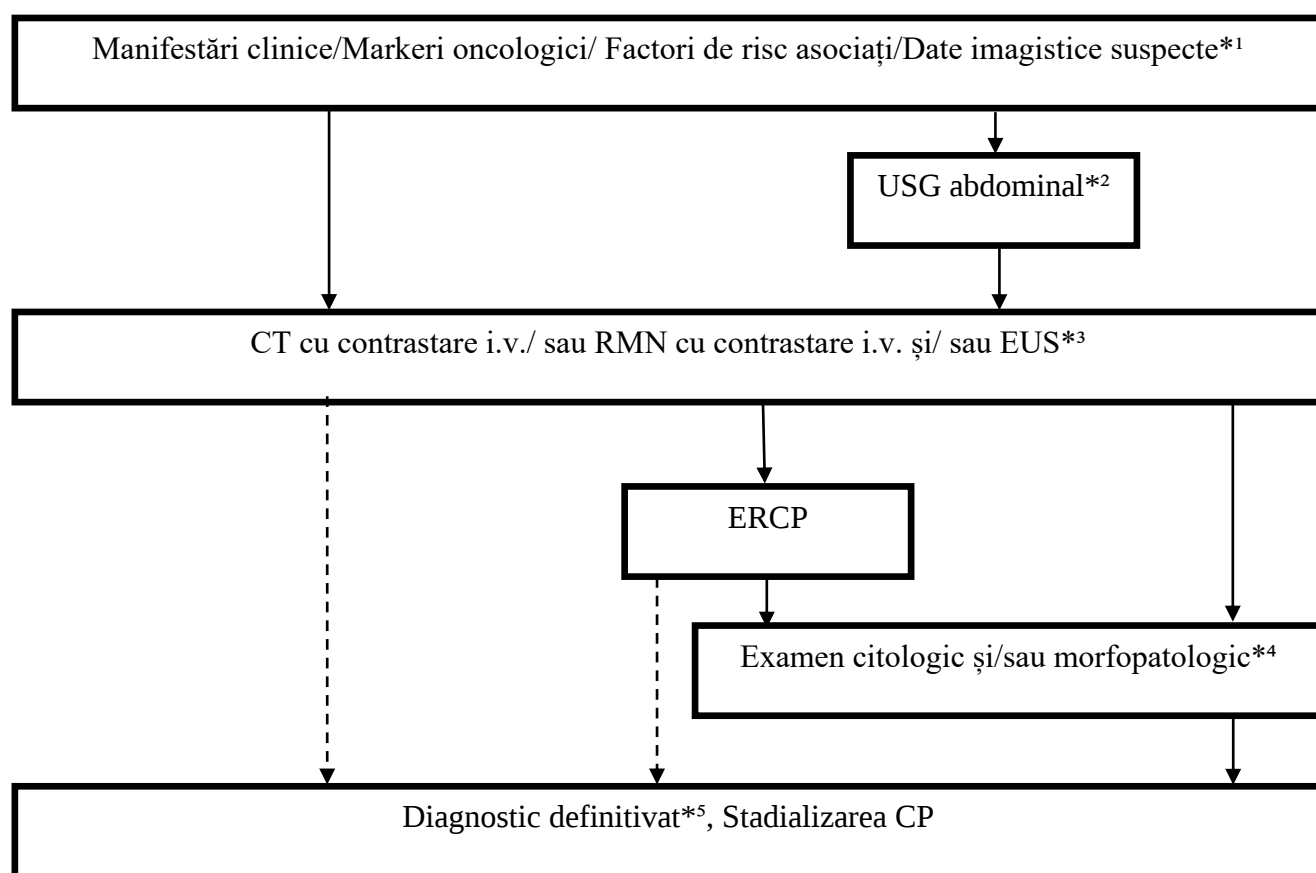
C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ

Cancerul pancreatic este adesea diagnosticat în stadii avansate, iar simptomele includ dureri abdominale, pierdere în greutate, prurit și icter. Diagnosticul implică istoricul medical, examinarea fizică și analize de laborator, iar ulterior se recurge la imagistică medicală. Metodele de imagistică, cum ar fi tomografia computerizată (CT scan), rezonanța magnetică (MRI), ecografia și tomografia cu emisie de pozitroni (PET scan), ajută la confirmarea diagnosticului de cancer pancreatic. Cu toate acestea, la momentul diagnosticării, șansele de vindecare sunt, de obicei, limitate din cauza stadiului avansat al bolii. Dacă studiile de imagistică detectează o masă în pancreas, diagnosticul de cancer pancreatic este probabil, dar nu definitiv. Doar o biopsie - prelevarea de țesut real din masa tumorală - poate diagnostica cancerul pancreatic. Biopsiile pot fi efectuate în mai multe moduri:

- Biopsie cu ac percutanat;
- Endoscopie retrogradă colangiopancreatografică (ERCP);
- Ecografie endoscopică;
- Laparoscopia de diagnostic sau evaluare.

Dacă cancerul pancreatic pare foarte probabil și tumoră pare a fi rezecabilă chirurgical, poate fi recomandat tratamentul chirurgical fără o biopsie preliminară.

C.1.1. Algoritmul de diagnostic și tratament al Cancerului Pancreatic



Notă! Algoritm pentru diagnosticul cancerului pancreatic. ERCP: colangiopancreatografie retrogradă endoscopică; EUS: ultrasonografie endoscopică; RMN: imagistică prin rezonanță magnetică; MRCP: colangiopancreatografie prin rezonanță magnetică; US: ultrasonografie; *¹Descoperiri în timpul controlului medical, examinări medicale complete, inclusiv ultrasonografie, screening și urmărire pentru alte boli. *²Rețineți că interpretările depind de competența tehnicianului prezent și există o limită în examinarea întregului pancreas. Dacă se efectuează alte imagistici diagnostice valoroase, acestea pot fi omise. *³Este de dorit ca EUS să fie efectuată la o instituție unde este disponibil un nivel ridicat de competență pentru EUS. *⁴Diagnosticul trebuie stabilit, pe cât posibil, prin histopatologie. *⁵CT dinamic, RMN dinamic, EUS, PET și/sau examinarea laparoscopică ar trebui efectuate după nevoie.

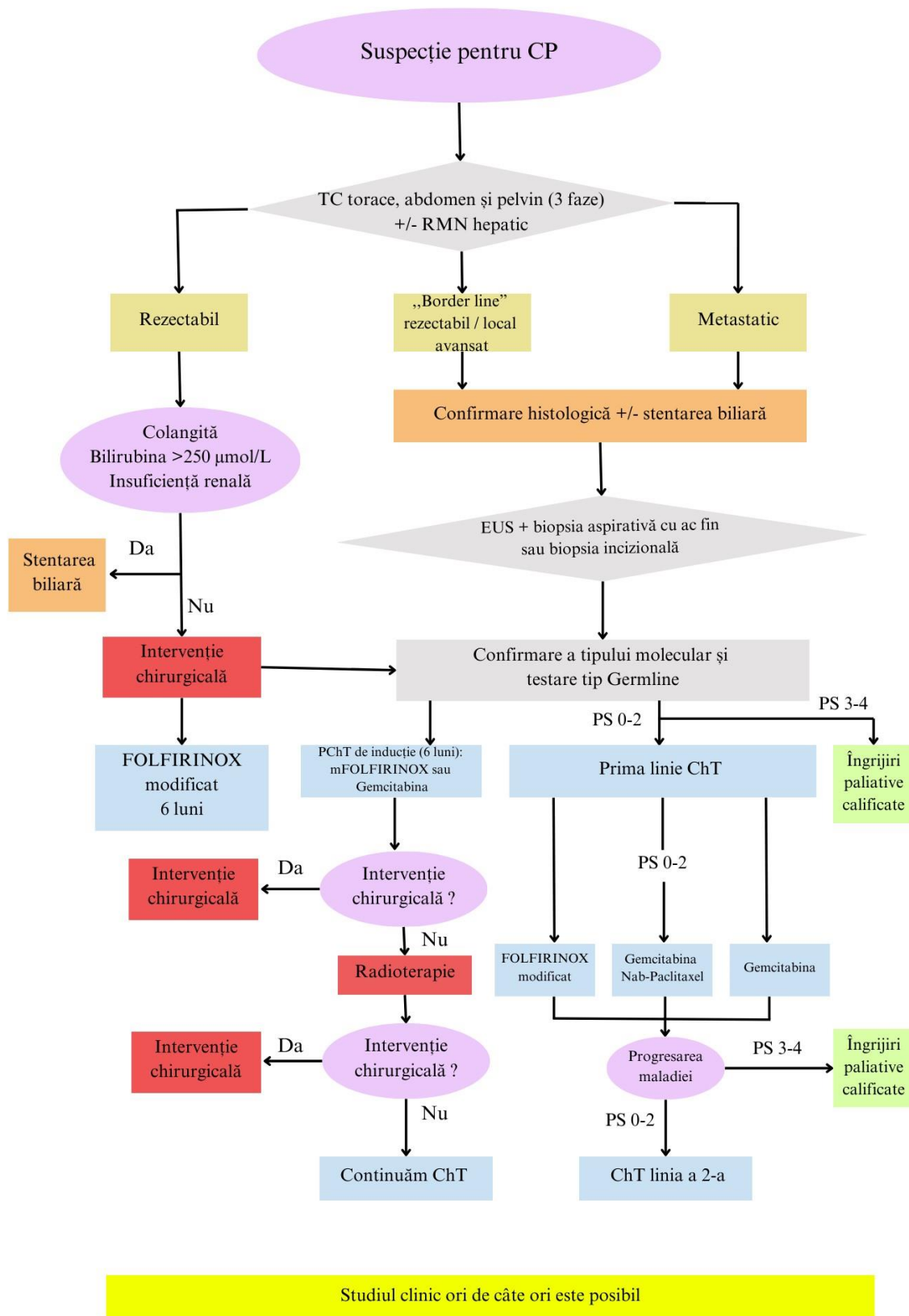


Fig.1 Algoritmul de conduită al pacientului cu CP

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDEELOR

C. 2.1. Clasificarea

C.2.1.1. Coduri topografice ICD-O-3

Cod	Descriere
C25.0	Capul pancreasului
C25.1	Corpul pancreasului
C25.2	Coada pancreasului
C25.3	Duct pancreatic
C25.7	Altă porțiune specificată a pancreasului
C25.8	Leziune depășind pancreasul
C25.9	Pancreas, FAI

C.2.1.2. Clasificarea morfologică și Stadializarea maladiei

CLASIFICAREA HISTOLOGICĂ A TUMORILOR DE PANCREAS

(OMS Clasificarea tumorilor de pancreas. Ediția a cincea. Lyon: IARC; 2019).

Cod	Descriere
8500/3	<i>Adenocarcinom ductal, NOS</i>
8480/3	Carcinom coloid
8490/3	Carcinom slab coeziv
8490/3	Carcinom cu celule în inel cu pecete
8510/3	Carcinom medular, NOS
8560/3	Carcinom adenoscuamos
8576/3	Carcinom hepatoid
8014/3	Carcinom cu celule mari cu fenotip rabdoid
8020/3	Carcinom nediferențiat, NOS
8035/3	Carcinom nediferențiat cu celule gigantice de tipul celor osteoclastice (osteoclast-like)
8550/3	<i>Carcinom acinar</i>
8551/3	Chist adenocarcinom acinar
8154/3	Carcinom mixt acinar-neuroendocrin
8154/3	Carcinom mixt acinar-endocrin-ductal
8552/3	Carcinom mixt acinar-ductal
8971/3	<i>Pancreatoblastomul</i>
8452/3	<i>Neoplasm solid pseudopapilar pancreatic</i> Neoplasm solid pseudopapilar cu carcinom de grad înalt

CLASIFICAREA TNM ediția a 8-a
(AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, 2017)

Definirea tumorii primare (T)

Categorie T	Criterii T
TX	Tumora primară nu poate fi evaluată
T0	Nu există dovezi ale tumorii primare
Tis	Carcinom <i>in situ</i> Aceasta include neoplazia intraepitelială pancreatică de grad înalt (PanIn-3), neoplasmul mucinos papilar intraductal cu displazie de grad înalt și neoplasmul chistic mucinos cu displazie de grad înalt.
T1	Tumoare ≤2 cm în dimensiunea maximă
T1a	Tumora ≤0,5 cm dimensiunea maximă
T1b	Tumora >0,5 cm și <1 cm în dimensiunea maximă
T1c	Tumora de 1-2 cm în dimensiunea maximă
T2	Tumora >2 cm și ≤4 cm în dimensiunea maximă
T3	Tumora >4 cm în dimensiunea maximă
T4	Tumora afectează axul cefalic, artera mezenterică superioară și/sau artera hepatică comună, indiferent de dimensiune

Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)

Categorie N	Criterii N
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0	Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N1	Metastaze în 1 până la 3 ganglioni limfatici regionali
N2	Metastaze în 4 sau mai mulți ganglioni limfatici regionali

Definirea metastazelor la distanță (M)

Categorie M	Criterii M
M0	Nu există metastaze la distanță
M1	Metastaze la distanță

GRUPURI AJCC DE STADIU PRONOSTIC

Când T este...	Și N este...	Și M este...	Atunci stadiul este...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IIB
T1	N2	M0	III
T2	N0	M0	IB
T2	N1	M0	IIB
T2	N2	M0	III
T3	N0	M0	IIA
T3	N1	M0	I B
T3	N2	M0	III
T4	Oricare N	M0	III
Oricare T	Oricare N	M1	IV

GRAD HISTOLOGIC (G)

G	Definirea G
GX	Gradul nu poate fi evaluat
G1	Bine diferențiat
G2	Moderat diferențiat
G3	Slab diferențiat
G4	Nediferențiat

C.2.2. Profilaxia

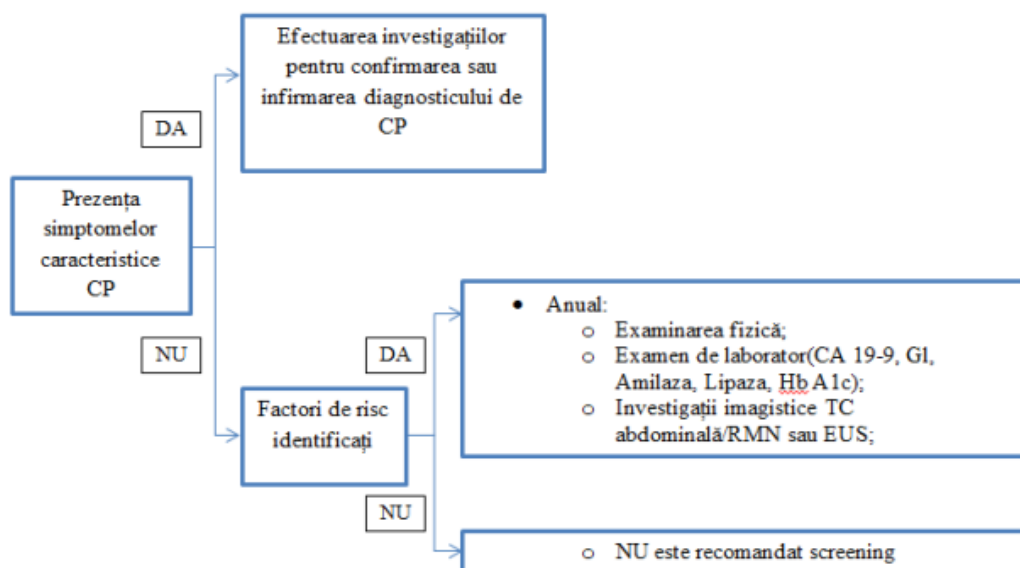
C.2.2.1. Factorii de risc

Tabel 1. Factorii de risc

Factorii de risc	Riscul asociat al CP	Tipul dovezii
<i>Fumat</i>	Risc de ~1,7 ori mai mare decât la non-fumători	Ia
<i>Obezitate</i>	Risc de ~ 1,6 ori mai mare la persoanele cu obezitate comparativ cu cele normoponderale	Ia
<i>Alcool</i>	Risc de 1,6 ori mai mare la cei care consumă >6 doze (1 doză~14.8ml etanol) pe zi, comparativ cu cei care consumă >1 doză pe zi	Ia
<i>DZ nou-diagnosticat</i>	<0.3–0.8% dintre pacienții cu DZ nou-diagnosticat dezvoltă PDAC în decursul a 3 ani de la diagnosticul stabilit	IIa
<i>DZ persistent</i>	Risc de CP de 1,5-2 ori mai mare pentru persoanele bolnave de DZ cu o durată de peste 3 ani	Ia
<i>Istoric familial de CP</i>	Risc crescut de 2 ori la persoanele cu un singur membru al familiei cu CP comparativ cu populația generală; Risc crescut de 7 ori la persoanele cu mai mulți membri ai familiei cu CP comparativ cu populația generală	Ia
<i>Pancreatita</i>	Persoanele cu pancreatită cronică de lungă durată prezintă un risc de la 2 până la 3 ori mai mare de CP	III
<i>Statut alergic agravat</i>	Risc cu 25% mai mic de a dezvolta CP	III

Factori de risc incriminați în dezvoltarea CP (Klein 2021)

C.2.2.2. Profilaxia



NB! Simptomele caracteristice CP sunt:

- Pierdere ponderală involuntară;
- Icter cu sau fără prurit cutanat
- Dureri abdominale în epigastriu sau în cingătoare
- Greață/Vome.

C.2.3. Conduita pacientului

C.2.3.1. Anamneza

Caseta 1. Anamneza

- Majoritatea pacienților cu cancer pancreatic dezvoltă boala în mod treptat și subtil, prezentând simptome vagi precum disconfort abdominal, dureri moderate, dispepsii sau diaree, debut brusc al diabetului de tip 2 și alte simptome gastrointestinale generale. Pe măsură ce boala avansează, pot apărea semne mai evidente, cum ar fi icterul (colorarea galbenă a pielii și a ochilor), pierderea în greutate, mărirea ficatului (hepatomegalie), mărirea vezicii biliare, apariția maselor în abdomenul superior, acumularea de lichid în abdomen (ascită) și altele
- Dacă un pacient prezintă simptome clinice sugestive de cancer pancreatic sau se descoperă incidental o tumoră pancreatică în urma examinărilor, ar trebui să se ia în considerare efectuarea investigațiilor suplimentare, cum ar fi evaluarea stării generale (PS - scorul de performanță), examinarea fizică, analizele de laborator, examinările imagistice (precum tomografia computerizată sau rezonanța magnetică), diagnosticul patologic (prin prelevarea de țesut pentru examen citologic sau morfofopatologic) și, de asemenea, consultarea cu mai mulți specialiști din diverse domenii medicale.
- Determinarea statutului de performanță (PS) este indispensabilă pentru pacienții cu cancer pancreatic, deoarece determină strategiile globale de tratament. O evaluare completă a PS face parte din procesul diagnostic și ar trebui să includă patru aspecte. Un PS bun este definit ca ECOG 0-2, controlul bun al durerii, demonstrat prin Sistemul de Evaluare Numerică a Durerii (NRS) 0-3, drenajul biliar adecvat și greutate stabilă cu aport adecvat de nutrienți.

Caseta 2. Persoanele din grupul cu risc înalt:

- Pancreatita ereditară
- Diabet zaharat de novo
- Sindromul Peutz-Jeghers
- Prezența la 1 sau mai multe rude de gradul I a CP și Sindrom Lynch
- Pacienții cu mutația genei CDKN2A, BRCA1, BRCA2, PALB2 și ATM
- CP familial (prezența CP la 1 sau mai multe rude de gradul I)
- Pancreatita cronică persistentă cu durată > 2 ani; prezența chisturilor pancreatice, duct pancreatic dilatat sau stenoza.

Caseta 3. Screeningul CP la persoanele cu risc înalt

- Screeningul CP la persoanele cu risc înalt trebuie să înceapă la vârsta de 50 de ani sau cu 10 ani mai devreme decât vârsta inițială de debut a CP familial.
- Screeningul trebuie inițiat la vârsta de 40 de ani la purtătorii de mutații CDKN2A și PRSS1 cu pancreatită ereditară și la vârsta de 35 de ani în cazul sindromului Peutz-Jeghers.
- Testarea genetică și consilierea trebuie luate în considerare pentru rudele familiale cu cancer de pancreas care sunt eligibile pentru supraveghere. O mutație pozitivă a liniei germinale este asociată cu un risc crescut de progresie neoplazică și poate duce, de asemenea, la screening pentru alte tipuri de cancer asociate relevante.
- RMN și Ultrasonografia endoscopică (USE) trebuie utilizate în combinație ca modalități de screening preferabile la persoanele supuse screeningului pentru CP.
- Intervalele de screening de 12 luni trebuie luate în considerare atunci când nu există leziuni ale pancreasului, cu intervale scurte de 6-12 luni îndreptată către leziuni determinate a fi cu risc scăzut (evaluate de către o echipă multidisciplinară).
- Evaluarea USE trebuie efectuată în termen de 3-6 luni pentru leziunile nedeterminate și în termen de 3 luni pentru leziunile cu risc ridicat, dacă nu este planificată rezecția chirurgicală.
- -Diabetul zaharat de novo la o persoană cu risc ridicat ar trebui să conducă la studii suplimentare de diagnostic sau la modificarea intervalului de supraveghere.
- Medicii ar trebui să ia în considerare întreruperea screeningului pentru CP la persoanele cu risc ridicat atunci când acestea sunt mai susceptibile de a muri din cauze care nu sunt legate de CP din cauza comorbidității și/sau nu sunt candidați pentru rezecția pancreasului.

Caseta 4. Consultarea medicului specialist gastroenterolog este recomandată atunci când sunt identificați persoanele din grupul de risc înalt sau în prezența simptomelor asociate CP.

- Istoric familial de CP: rude de gradul întâi (părinți, frați, surori) sau mai mulți membri ai familiei care au fost diagnosticați cu cancer pancreatic, Ia
- Sindroame genetice ereditare: sindromul Peutz-Jeghers, sindromul familial de melanom atipic sau sindromul BRCA2, Ia.
- Diabet zaharat de novo, Ia.
- Simptome suspecte: dureri abdominale persistente, pierdere în greutate inexplicabilă, icter sclero-tegumentar sau tulburări digestive, prurit cutanat intens Ib.
- Istoric de leziuni pancreatice precanceroase, Ib. (Yang J 2021), (Yu 2019) (Okusaka 2023)

Caseta 5. Supravegherii persoanelor cu risc de a dezvolta cancer pancreatic:

- Persoanele cu istoric familial de cancer pancreatic
- Persoanele cu sindroame genetice ereditare asociate cu un risc crescut de cancer pancreatic
- Istoricul personal de leziuni pancreatice precanceroase
- Persoanele cu diabet zaharat de tip 2 nou instalat.
- Istoricul personal de alte afecțiuni legate de pancreas
- Persoanele cu boli genetice sau ereditare asociate cu risc crescut de cancer (sindromul Lynch sau polipoza adenomatoasă familială).
- Persoanele cu expunere la factori de risc profesionali B.

C.2.3.2. Manifestări clinice

Caseta 6. Principalele manifestări clinice:

1. Disconfort sau dureri abdominale: Este un simptom inițial comun. Majoritatea pacienților cu cancer pancreatic prezintă doar disconfort epigastric sau dureri surde, dureri difuze și flatulență, care sunt adesea confundate cu simptomele bolilor gastrointestinale și hepatobiliare. Dacă există o obstrucție al ductului Wirsung, durerile sau disconfortul pot fi agravate postprandial. Durerea abdominală severă persistentă poate apărea în stadiul intermediar și tardiv al bolii când invadează plexul celiac.
2. Pierdere în greutate și oboseală: În stadiul inițial al bolii, 80% - 90% dintre pacienții cu cancer pancreatic pot avea o slăbiciune generală, oboseală și pierdere în greutate, asociate cu lipsa poftei de mâncare, anxietate și slăbire indusă de tumoră.
3. Simptome alimentare: Când tumora obstrucționează CBP și Wirsung-ul, bila și lichidul pancreatic nu ajung în duoden, iar pacienții prezintă adesea dispepsie. Compromiterea funcției exocrine pancreatice se poate manifesta prin diaree. Când cancerul pancreatic avansat invadează duodenul, poate duce la obstrucție sau sângerare gastrointestinală.
4. Icter: Este principala manifestare clinică a cancerului de cap pancreatic și este legată de obstrucția CBP. Poate fi însoțită de prurit, urină de culoare închisă și scaune alcoolice.
5. Alte simptome: Cum ar fi febra persistentă sau intermitentă și dereglări ale glicemiei serice, dar, în general, fără infecții ale căilor biliare.

Notă! În funcție de localizarea, dimensiunea și statutul loco-regional al tumorii, manifestările clinice ale cancerului pancreatic includ disconfortul/durerile abdominale, greață, distensie abdominală, icter, debut recent al diabetului zaharat, scădere în greutate și modificări ale scaunelor, precum și, ocazional, pancreatită acută. Simptomele menționate mai sus nu sunt specifice, iar unii pacienți nu prezintă simptome clinice. Cancerul pancreatic este descoperit ocazional în timpul examinărilor clinice și paraclinice efectuate cu alt scop. Factorii de risc pentru cancerul pancreatic includ obezitatea, diabetul zaharat tip 2 și fumatul. Mai mult, între 5% și 10% dintre pacienții cu cancer pancreatic au factori de susceptibilitate genetică (Sdr. Peutz-Jeghers, Sdr. de Pancreatită familială, Sdr. Cancer Melanom-Pancreatic, Sdr. Lynch, Sindromul ereditar de cancer de sân și cancer ovarian).

Caseta 7. Examenul fizic

1. Pierdere ponderală: Majoritatea pacienților pot experimenta cașexie în stadiile avansate ale bolii.
2. Icter: Apare frecvent în cazul cancerului de cap pancreatic și este adesea cauzat de obstrucția căilor biliare.
3. Hepatomegalie: Ca urmare a colestazei sau a metastazelor hepatice, ficatul poate fi mărit în volum, fiind în majoritatea cazurilor nedureros, cu suprafața netedă sau nodulară.
4. Vezica biliară mărită: La unii pacienți se poate palpa o vezică biliară mărită (Semnul Courvoisier-Terrier), fără durere, de consistență chistică, netedă și mobilă și reprezintă o caracteristică a carcinomului periampular.
5. Masă abdominală palpabilă: în stadiu avansat de boală, se poate identifica o masă abdominală, de obicei situată în etajul superioară al abdomenului, profundă, nodulară, dură și imobilă.
6. Alte semne: Cum ar fi mărirea ganglionilor limfatici supraclaviculară, ascita, ganglionii periumbilicali sau ganglionii din fundul de sac Douglas la pacienții cu cancer pancreatic în stadii avansate.

C.2.3.3.Diagnosticul

Caseta 8. Investigații de laborator

- Analiza generală și biochimică a sângelui (ALT, AST, glutamiltranspeptidază, bilirubina totală, directă și indirectă, proteinele totale serice, fosfataza alcalină, timp de protrombina Quick, A
- Evaluarea titrului markerilor tumoral: CA 19-9, CEA, B.

Caseta 9. Diagnosticul imagistic

Examinările imagistice sunt utilizate în principal pentru diagnosticul inițial, stadializarea preoperatorie și monitorizarea cancerului pancreatic. Principalele investigații imagistice utilizate în diagnosticul cancerului pancreatic sunt: ultrasonografia abdominală, tomografia computerizată (CT), imagistica prin rezonanță magnetică (RMN), colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP), tomografia cu emisie de pozitroni (PET)-CT și ultrasonografia endoscopică (EUS). S-a raportat că între 70 și 85% dintre pacienții cu cancer pancreatic diagnosticați prin imagistică CT cu tumori rezecabile pot fi supuși intervenției chirurgicale de rezecție (M.P. Callery 16 (7) (2009)). PET-CT nu este recomandată ca metodă de examinare rutină pentru diagnosticul cancerului pancreatic, dar este indicată în cazul suspiciunii de avansare a bolii, identificarea metastazelor la distanță pe care CT/RMN nu reușește să le detecteze. Într-un studiu retrospectiv, utilizarea PET/CT după un protocol standard de CT a arătat o sensibilitate crescută pentru detectarea bolii metastatice în comparație cu protocolul standard de CT sau PET/CT singur (J.M. Farma 15 (9) (2008)). Aspirația cu ac fin ghidată prin EUS, explorarea laparoscopică sau laparotomia pot fi luate în considerare pentru pacienții ale căror diagnostic inițial sau stadializare nu a fost realizată prin imagistică și discuții multidisciplinare.

Ultrasonografia endoscopică (EUS) și aspirația cu ac fin ghidată de EUS nu numai că pot ajuta la determinarea dimensiunii tumorii (stadiul T) și a metastazelor ganglionilor limfatici din jurul pancreasului (stadiul N), ci pot fi de asemenea utilizate pentru obținerea de probe histopatologice pentru diagnosticul morfofpatologic. Sensibilitatea și specificitatea EUS în diagnosticul cancerului pancreatic au fost de 72% și, respectiv, 90% pentru stadiul T1-2 al tumorii și 90% și, respectiv, 72% pentru stadiul T3-4 al tumorii. În plus, EUS este mai performantă decât CT-ul și RMN-ul în determinarea implicării venelor mezenterice superioare și portale.

EUS este o procedură invazivă, iar exactitatea sa în stadierea T/N și identificarea diagnosticului patologic este puternic influențată de abilitățile și experiența operatorului. În clinică, EUS este folosită în principal pentru a ghida puncția pentru obținerea de probe de țesut. Pentru pacienții cu un diagnostic clar și indicații chirurgicale clare, EUS-ul de rutină înainte de intervenție chirurgicală nu este necesar.

C.2.3.3.1. Diagnosticul imagistic pentru cancerul pancreatic

Tabel 2. Recomandări pentru examen imagistic

Indicațiile clinice	Recomandări, A	Recomandări, B	Recomandări, C
<i>Diagnostic primar</i>	CT cu contrastare i.v. conform protocolului de investigație sau RMN	USG abdominal sau ERCP	PET-CT sau EUS
<i>Stadializare clinică</i>	CT cu contrastare i.v. toracic, abdominal, și pelvin sau RMN	PET-CT	-
<i>Follow-up evaluare</i>	CT sau RMN cu contrastare i.v. torace, abdomen și pelvis. PET-CT pentru pacienții cu simptome caracteristice afectării osoase. RMN cu contrast cerebral pentru pacienții cu simptome neurologice.	-	PET-CT

C.2.3.3.2. Diagnosticul morfopatologic al cancerului pancreatic

Caseta 10. Diagnosticul morfopatologic

Examinările histopatologice și citologice reprezintă standardul de aur pentru diagnosticul CP. În cazul în care probele histopatologice sau citologice nu pot fi obținute, diagnosticul clinic inițial poate fi efectuat prin consultații multidisciplinare, ținând cont de istoricul medical, manifestările clinice, analizele de laborator și examinările imagistice. Dacă consultațiile multidisciplinare nu conduc la un diagnostic cert, se recomandă observația și monitorizarea medicală. Metodele de obținere a probelor histopatologice și/sau citologice includ rezecția chirurgicală, biopsia (se recomandă ghidarea imagistică sau ghidarea EUS, iar biopsia focarului metastatic este preferată) și citologia (informații citopatologice sunt obținute prin periajul canalului pancreatic, colectarea de suc pancreatic și analiza lichidului din cavitatea abdominală). Această recomandare este aplicabilă doar în cazul PDAC, conform clasificării histologice a cancerului pancreatic a Organizației Mondiale a Sănătății (WHO). Clinicienii trebuie să colaboreze cu morfopatologii pentru stabilirea procedurii standard de lucru pentru a asigura gradul sporit de diagnostic.

Procesul recomandat este următorul: toate mostrele trebuie fixate prompt (preferabil în decurs de 30 de minute după extragerea din organism) cu fixativ formaldehidă tamponat neutru 3.7%, într-un volum de 10 ori mai mare decât cel al țesutului, timp de 8–48 de ore. Mostrele trebuie prezentate în întregime pentru analiză, iar chirurgul trebuie să segmenteze ganglionii limfatici. Pentru pacienții care urmează să fie supuși rezecției radicale (R0), nu este necesară obținerea unei confirmări patologice preoperatorii dacă există suficiente dovezi diagnostice (date clinice, de laborator și imagistice). R0 este definit ca tumori cu o margine de rezecție de peste 1 mm, conform standardelor europene. Stadializarea TNM patologică (pTNM) se bazează pe a 8-a ediție a Comitetului American Comun pentru Cancer (AJCC)/Uniunea Internațională împotriva Cancerului (vezi în partea introductivă). Prefixele c, p, m, r și y utilizate înaintea TNM indică stadiile clinice, histopatologice, tumori multiple primare, tumori recurente și post-terapie.

Se recomandă ca toți pacienții să fie supuși testării genetice cu ajutorul unui panel genetic care detectează sindroamele tumorale ereditare. Atunci când tratamentele standard nu dau rezultate, se recomandă testarea secvențierii de nouă generație (NGS) pentru identificarea țintelor terapeutice potențiale și a medicamentelor țintă asociate, care ar putea aduce beneficii pacienților, bazându-se pe abordarea "coșului" (basket). Testarea țintită pentru mutațiile somatice asociate tratamentului include fuziunile genelor (ALK, NRG1,25 NTRK,26 și ROS1) și mutațiile genelor (BRAF, BRCA1/2,27 HER2, KRAS,28 PALB229). Se recomandă evaluarea încărcăturii mutaționale tumorale (TMB) pentru a evalua beneficiile potențiale ale imunoterapiei (R.T. Lawlor 13 (13) (2021)). Imunohistochimia (IHC), reacția

Tabel 3. Recomandări pentru examen morfopatologic

Material morfologic	Recomandări pentru evaluare, A	Recomandări pentru evaluare, B	Recomandări pentru evaluare, C
<i>Piesa operatorie</i>	• Subtip histologic • Grad patologic • Dimensiunea tumorii • Extinderea invaziei tumorii • Invazia vasculară și limfatică • Invazia neurală • Starea marginilor chirurgicale • Starea și numărul de ganglioni limfatici • Detectarea genelor BRCA1/2, PALB2 și NTRK^{*1} • Detectarea MMR și MSI^{*2}	• Prezența pancreatitei • Prezența neoplaziei intraepiteliale pancreatice (PanIN) • Test genetic pentru mutații germinale și somatice legate de tratament.	• Expresia PD-1 și PD-L1 • Test NGS pentru evaluarea TMB și posibil efect terapeutic benefic.
<i>Fragment bioptic</i>	• Identificarea naturii și tipului histologic al leziunii: canceroasă/non-canceroasă, benignă/malignă • Subtip histologic • Diferențierea tumorii • Markerii imunohistochimici • Detectarea genelor BRCA1/2, PALB2 și NTRK^{*1} • Detectarea MMR și MSI^{*2}	• Test genetic pentru determinarea mutațiilor în linia germinală și somatice.	• Expresia PD-1 și PD-L1 • Testarea NGS pentru evaluarea TMB și potențial efect terapeutic benefic.
<i>Citologie</i>	• Natură și tip histologic al leziunii: canceroasă/non-canceroasă; benignă/malignă • Subtip histologic • Marcatoare imunohistochimice • Detectarea genelor BRCA1/2, PALB2 și NTRK^{*1} • Detectarea MMR și MSI^{*2}	Test genetic pentru mutații germinale și mutații somatice.	• Expresia PD-1 și PD-L1 • Testarea NGS pentru evaluarea TMB și identificarea potențialelor ținte terapeutice benefice.

Notă!

^{*1}Chimioterapia pe bază de platină ar trebui luată în considerare în prezența mutațiilor BRCA1/2 sau PALB2. (M.M. Wattenberg (2020)) (T.F. Rebelatto 2019) Pacienții cu fuziuni NTRK pot beneficia de terapia țintită NTRK. (T.W. Laetsch (2018)), (R.C. Doebele 2020) Pacienții cu deficiență în repararea neasortată (dMMR)/instabilitatea microsatelită ridicată (MSI-H) pot beneficia de inhibitorii checkpoint PD-1. (D.T. Le 2017)

^{*2}Se recomandă testarea reparării neasortate (MMR) prin imunohistochimie (IHC) pentru detectarea expresiei proteinelor MLH1, MSH2, MSH6 și PMS2. Deficiența în repararea neasortată (dMMR) este definită ca pierderea expresiei a ≥ 1 proteine MMR, iar reparare neasortată-eficientă (pMMR) este definită ca având expresia intactă a proteinelor MMR. Pentru testarea instabilității microsatelitare (MSI), ar trebui să se testeze cinci situri de monitorizare a microsatelitelor (BAT25, BAT26, D5S346, D2S123 și D17S250), recomandate de Institutul Național de Cancer. Stabilitatea microsatelitară (MSS) este definită ca stabilă pentru toate cele 5 situri. Instabilitatea microsatelitară scăzută (MSI-L) este definită ca un sit instabil; instabilitatea microsatelitară ridicată (MSI-H) este definită ca având ≥ 2 situri instabile. Deficiența în repararea neasortată (dMMR) poate cauza MSI. Astfel, dMMR și MSI-H sunt de obicei biologic identice.

C.2.3.4. Principiile de tratament al CP

C.2.3.4.1. Tratamentul cancerului pancreatic rezecabil.

Caseta 11. Criteriile pentru definirea CP rezecabil:

- lipsa metastazelor la distanță,
- absența contactului tumoral arterial (axul celiac, artera mezenterică superioară sau artera hepatică comună),
- absența contactului tumorii cu venele mezenterice superioare și portale,
- contactul de $\leq 180^\circ$ fără iregularități ale conturului venos.

Pentru pacienții cu un statut de performanță bun (PS), rezecția R0 este scopul intervenției chirurgicale. Detaliile definirii marginilor chirurgicale sunt prezentate în tabelul de mai jos. Consultarea multidisciplinară este necesară pentru a evalua în mod complet posibilitatea rezecției R0 și pentru a identifica sau exclude prezența metastazelor și a comorbidităților (evaluare inițială). Deși majoritatea studiilor sugerează că există o șansă mai bună de rezecție R0 cu terapie neoadjuvantă, sunt necesare studii clinice de fază III pentru a aborda această problemă, iar chimioterapia neoadjuvantă nu este recomandată în mod obișnuit pentru pacienții cu boală rezecabilă. Ea poate fi luată în considerare pentru pacienții cu factori de risc ridicați, inclusiv niveluri semnificativ crescute ale CA19-9, tumori primare mari, limfoame regionale mari, pierdere excesivă în greutate și dureri exacerbate. Mai mult, este necesară o diagnosticare citologică sau morfopatologică definitivă a tumorii înainte de terapia neoadjuvantă.

Chimioradioterapia neoadjuvantă este recomandată numai în cadrul studiilor clinice. Rezultatele unei serii de studii clinice de fază III au arătat că terapia adjuvantă îmbunătățește evoluția pacienților cu cancer pancreatic, dar această terapie este în prezent controversată. Poate îmbunătăți prognosticul și reduce rata recurenței locale la pacienții cu un bun PS și rezecție R1. Un statut de performanță slab definește că pacienții nu tolerează sau nu sunt potriviți pasibili pentru o rezecție chirurgicală din motive medicale, din refuzul acestora sau datorită vârstei înaintate. Pentru pacienții cu un PS slab, se poate lua în considerare chimioterapia paliativă după diagnosticul histopatologic sau citologic. Regimurile se referă la tratamentul cancerului pancreatic metastatic. Cel mai bun tratament de suport, care include susținerea nutritivă, drenajul biliar, ameliorarea durerii, tratamentul trombozei asociate tumorii și complicațiile și efectele secundare ale chirurgiei sau radioterapiei, trebuie furnizat pe toată durata tratamentului.

C.2.3.4.2. Tratamentul chirurgical

C. 2.3.4.2.1. Drenajul biliar preoperator

Caseta 12. Drenajul biliar preoperatoriu (DBP) are drept scop soluționarea icterului obstructiv înainte de intervenția chirurgicală; cu toate acestea, eficacitatea și necesitatea sa rămân controversate. Utilizarea convențională a DBP nu este recomandată pentru reducerea severității icterului, deoarece nu poate reduce mortalitatea perioperatorie și poate crește incidența complicațiilor postoperatorii (Gong L 2020). Pentru pacienții cu obstrucție biliară îndelungată, cu funcție hepatică și renală alterată evident, febră și colangită, se recomandă DBP pentru controlul infecției, îmbunătățirea funcției hepatice și renale și creșterea siguranței perioperatorii. Drenajul biliar ar trebui să fie efectuat înainte de terapia neoadjuvantă. Nu există consens cu privire la faptul dacă severitatea icterului este un semn al DBP. Nivelurile serice de bilirubină $\geq 250 \mu\text{M}$ (15 mg/dL) sunt în cea mai mare parte folosite ca criteriu pentru definirea icterului sever. Mai mult, rămâne controversat dacă DBP ar trebui efectuat înainte de intervenția chirurgicală, deși recomandarea actuală este de a face o analiză comprehensivă în funcție de starea individuală a pacientului. Drenajul pentru reducerea icterului poate îmbunătăți starea preoperatorie digestivă și nutrițională. Un stent plastic sau un stent metal auto-extensibil (SEMS) este folosit pentru DBP endoscopic. Folosirea unui SEMS se consideră că duce la inflamație și aderență la țesuturile înconjurătoare, ceea ce crește dificultatea operațiilor ulterioare. Comparativ cu un SEMS, un stent plastic costă mai puțin și este mai ușor de îndepărtat; cu toate acestea, incidența obstrucției și deplasării stentului în timpul drenajului după utilizarea unui stent plastic este semnificativ mai mare decât după utilizarea unui SEMS, și este nevoie mai mare de înlocuire a unui stent plastic din cauza timpului său de incorporare îndelungat (Crippa S 2016). Un SEMS complet acoperit (FCSEMS) are un timp mai lung de patență, ușurință mai mare de îndepărtare și este mai potrivit pentru terapia neoadjuvantă decât un stent plastic și un SEMS neacoperit. Prin urmare, pentru pacienții cu o probabilitate mare de a fi supuși ulterior unei rezecții de pancreas și care necesită un timp scurt de incorporare, este necesar un stent plastic. Pentru pacienții care au nevoie de un timp îndelungat de incorporare sau care urmează să primească terapie neoadjuvantă, se preferă un FCSEMS. Dacă plasarea stentului nu poate fi efectuată endoscopic, drenajul biliar ghidat ecografic endoscopic (EUS-BD) este de asemenea fezabil. Când condițiile de drenaj intern nu sunt îndeplinite, cum ar fi cazurile de obstrucție sau reconstrucție a tractului digestiv superior, stenoză și eșec al plasării stentului, drenajul transhepatic percutanat (PTCD) este fezabil. PTCD nu are impact negativ asupra zonei de operație și duce la un drenaj biliar complet. Cu toate acestea, pierderea de bilă nu este benefică pentru îmbunătățirea stării preoperatorii digestive și nutriționale. PTCD sau plasarea stentului endoscopic pot duce la mai multe complicații, cum ar fi: hemoragie, bilioragie, colangită, metastazare peritoneală, pancreatită acută. Astfel de complicații ar trebui diagnosticate și tratate într-un centru cu specialiști experimentați.

C.2.3.4.2. Tratatamentul chirurgical radical

Caseta 13. Tratatamentul chirurgical este singura metodă eficientă pentru pacienții cu cancer pancreatic de a avea șansa de vindecare și supraviețuire pe termen lung. Cu toate acestea, mai mult de 80% dintre pacienții cu cancer pancreatic sunt diagnosticați într-un stadiu avansat de boală când tratamentul chirurgical este neaplicabil. Rezecția radicală (R0) ar trebui efectuată în măsura posibilului. Marginea de rezecție chirurgicală este evaluată prin "principiul de 1 mm", ceea ce înseamnă că marginea de rezecție fără celule canceroase ≥ 1 mm este o rezecție R0, iar marginea <1 mm este considerată o rezecție R1. Înainte ca pacienții să fie supuși intervenției chirurgicale, ei trebuie să fie supuși examinările radiologice necesare, evaluării sistemice și consultați multidisciplinar, de către echipe compuse din specialiștii departamentelor de diagnostic radiologic, morfopatologie, chimioterapie, radioterapie, chirurgi, anesteziologi și altele.

Evaluarea statutului de rezecabilitate a tumorii înainte de tratamentul chirurgical este indispensabilă. În baza semiologiei radiologice, pacienții cu cancer pancreatic pot fi clasificați în trei categorii: rezecabil, potențial rezecabil și nerezecabil. Principiile detaliate de gestionare sunt stabilite în funcție de aceste trei categorii. Criteriile majore de evaluare radiologică a rezecabilității includ: dacă sunt metastaze la distanță, dacă vena mezenterică superioară sau vena portă este invadată, dacă există spațiu de grăsime în jurul trunchiului arterei celiace, arterei hepatice, arterei mezenterice superioare, etc.

Caseta 14. Principiile tratamentul chirurgical standard

1. Principiul fără tumoră, care include principiul de "ne-atingere", principiul de rezecție en bloc și principiul de închidere a aportului de sânge către tumoare.
2. Volum adecvat de rezecție: 1) Duodenopancreatectomia standard: volumul chirurgical include înlăturarea a 1/3-1/2 din stomacul distal, coledocul în întregime și vezicula biliară, marginea de rezecție pe partea stângă a venei mezenterice superioare/la 3 cm distanță de tumoare, duodenul în totalitate și 15 cm din jejunul proximal. Este necesară înlăturarea adecvată a fasciei pre-pancreatice și a țesutului moale retropancreatic. Este necesară rezecția uncinatlui, a țesutului din zona de drenaj limfatic regional, a plexului nervos regional și a țesutului conjunctiv lax din jurul vaselor mari; 2) Pancreatectomia distală standard: Zona de rezecție include corpul și coada pancreasului, splina, artera și vena splenică, limfadenectomie regională și uneori fascia Gerota stângă și parțial mezocolonul, dar nu include colonul în sine; și 3) Pancreatectomia totală standard. Zona de rezecție include capul, colul, corpul și coada pancreasului, duodenul și prima parte a jejunului, vezica biliară și canalul biliar comun, splina și artera și vena splenică și limfadenectomia regională, și uneori includerea antrului și pilorului, fascia Gerota și mezocolonului parțial, dar nu include colonul în sine.
3. Margini de rezecție sigure: pentru duodenopancreatectomie cefalică urmează a fi examinate următoarele șase: marginea pancreatică (gâtul pancreasului), marginea canalului biliar comun (conductul hepatic comun), marginea stomacului, marginea duodenului, planul retroperitoneal [care înseamnă scheletizarea arterei mezenterice superioare (SMA) și venei mezenterice superioare (SMV)] și alte "margini" ale țesutului moale (cum ar fi marginea retropancreatică), dintre care marginea pancreatică ar trebui să fie de cel puțin 1 mm (fără tumori reziduale microscopice). Pentru margini adecvate, se recomandă examinarea intraoperatorie a marginilor prin congelatie.
4. Limfadenectomie: Trebuie obținuți mai mult de 15 ganglioni limfatici în cadrul disecției standard. Pentru pacienții care au primit terapie neoadjuvantă, numărul de ganglioni limfatici obținute poate fi mai mic de 15. Limfadenectomia retroperitoneală extinsă nu este recomandată în mod obișnuit.

Caseta 15. Limfadenectomia radicală standard pentru cancerul pancreatic include:

1. Limfodisecția standard pentru duodenpancreatectomie cefalică în cazul unui carcinom al capului pancreasului include: grupele de ganglioni limfatici suprapilorici și infrapilorici (Nr. 5, 6), ganglionii limfatici din fața arterei hepatice comune (Nr. 8a), ganglionii limfatici ale ligamentului hepatoduodenal (ale canalului hepatic comun, ale canalului biliar comun și ale canalului cistic, Nr. 12b1, 12b2, 12c), ganglionii limfatici de pe fața posterioară a porțiunii superioare și inferioare a capului pancreasului (Nr. 13a, 13b), ganglionii limfatici de pe partea dreaptă a arterei mezenterice superioare (Nr. 14a, 14b) și ganglionii limfatici de pe suprafața anterioară a porțiunii superioare și inferioare a capului pancreasului (Nr. 17a, 17b).
2. Limfodisecția standard pentru pancreatectomie distală include: ganglionii limfatici din hilul lienal (Nr. 10), ganglionii limfatici de-a lungul arterei splenice proximale și distale (Nr. 11) și ganglionii limfatici de-a lungul marginii inferioare a pancreasului (Nr. 18) care trebuie să fie înlăturați în bloc cu specimenul. Este recomandată înlăturarea ganglionilor limfatici din jurul arterei celiace (Nr. 9), parțial ale arterei mezenterice superioare (Nr. 14) și peri-aortice abdominale (Nr. 16) atunci când tumora se află în corpul pancreasului.

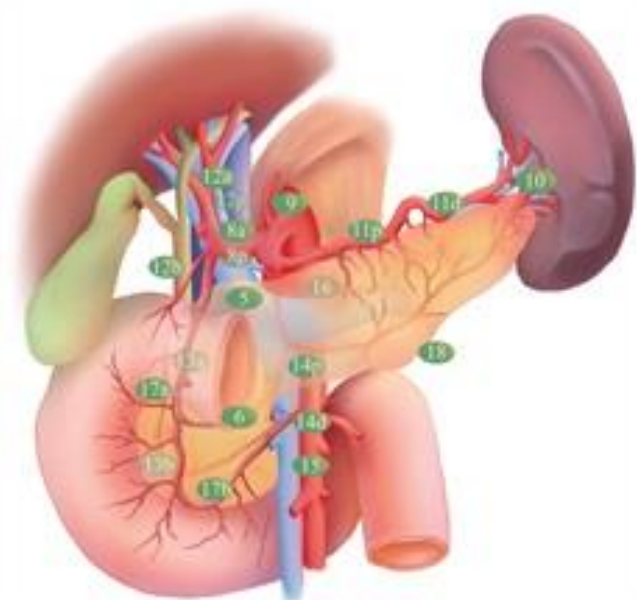


Fig.2 Grupele de ganglioni limfatic conform Societății Japoneze a Pancreasului: 5 - suprapilorici; 6 - infrapilorici; 7 - ai arterei gastrice stângi; 8a - în fața arterei hepatice comune; 8p - posterior de artera hepatică comună; 9 - ai trunchiului celiac; 10 - hilul splinei; 11d - ai arterei splenice distale; 11p - ai arterei splenice proximale; 12a - ai arterei hepatice proprii; 12b - ai canalului biliar comun; 12c - ai canalului cistic; 12p - ai venei porte; 13a - marginea superioară a capului pancreatic dorsal; 13b - marginea inferioară a capului pancreatic dorsal; 14a - porțiunii distale ale arterei mezenterice superioare (între începutul arterei pancreaticoduodenale inferioare și începutul arterei colice mijlocii); 14b - ai arterei mezenterice superioare proximale (între începutul arterei mezenterice superioare și începutul arterei pancreaticoduodenale inferioare); 14c - ai arterei mezenterice superioare distale; 14d - porțiunii distale ale arterei mezenterice superioare (între începutul arterei pancreaticoduodenale inferioare și începutul arterei colice mijlocii); 15 - ai arterei colice mijlocii; 16 - în jurul aortei abdominale; 17a - ai marginii superioare a capului pancreatic ventral; 17b - ai marginii inferioare a capului pancreatic ventral; și 18 - la marginea inferioară a pancreasului.

Caseta 16. Pancreatectomia modulară radicală anterogradă (RAMPS)

- Pancreatectomia modulară radicală anterogradă reprezintă procedura standard în tratamentul cancerului de coadă de pancreas și constă în disecția corpului și cozii pancreasului, precum și a splinei.
- Tehnica standard presupune înlăturarea ganglionilor limfatici din jurul arterei splenice, în apropierea marginii inferioare a pancreasului și în apropierea hilului splenic.
- În caz de necesitate limfodisecția extinsă este indicată și constă în înlăturarea ganglionilor limfatici din apropierea arterei hepatice comune, ai trunchiului celiac și din partea stângă a arterei mezenterice superioare. În 2003, Strasberg și colab. au aplicat pancreatectomia modulară radicală anterogradă (RAMPS) la pacienții cu cancer de corp și coadă de pancreas.
- Procedura este împărțită în RAMPS anterior și posterior în funcție de faptul dacă RAMPS este efectuat în combinație cu rezecția glandei suprarenale stângi. Aceasta duce la extinderea planului retroperitoneal de rezecție, îmbunătățind marginile de rezecție R0 în retroperitoneu și disecția ganglionilor limfatici vasculari.
- Efectul RAMPS în ceea ce privește îmbunătățirile în prognosticul pe termen lung al cancerului pancreatic rămâne neclar, dar raționalitatea teoretică și siguranța perioperatorie a RAMPS ajută la creșterea ratei de rezecție R0 a cancerului de corp și coadă de pancreas, și RAMPS a fost folosit din ce în ce mai mult în ultimii ani.

C. 2.3.4.2.3. Intervențiile laparoscopice în diagnosticul și tratamentul cancerului pancreatic

Caseta 17. Intervențiile laparoscopice

- Rezecția paliativă a cancerului pancreatic nu a demonstrat o ameliorare a prognosticului și poate întârzia tratamentul sistemic, afectând supraviețuirea pe termen lung. Recurența și avansarea timpurie după operație, mai ales în ficat și peritoneu, este frecventă din cauza micrometastazelor dificil de detectat în prealabil. În cazul pacienților cu risc ridicat și programați pentru rezecție chirurgicală, o explorare laparoscopică comprehensivă este necesară pentru a depista micrometastazele și a evita rezecția paliativă. Utilitatea explorării laparoscopice preoperatorii în cazul pacienților cu cancer pancreatic rezecabil fără factori de risc este în discuție, dar acest procedeu are risc redus și potențiale beneficii, putând fi efectuat după o evaluare comprehensivă. De obicei, stadiul tumoral influențează rata de detectare a micrometastazelor distante prin explorare laparoscopică.
- Explorarea laparoscopică implică examinarea micrometastazelor peritoneale și a citologiei exfoliative. Studiile arată că rata focalizărilor micrometastatice peritoneale confirmate prin laparoscopie variază între 11% și 56% (Allen VB 2016). În cazul citologiei peritoneale, rata de descoperire pozitivă în cancerul pancreatic este în jur de 10%, deși semnificația metastazelor peritoneale rămâne subiect de dezbatere. Pacienții cu citologie peritoneală pozitivă au prognostic mai rezervat (Cao F 2017).

C. 2.3.4.2.4. Rezecția radicală combinată cu rezecția vaselor pentru cancer pancreatic

Caseta 18. Rezecția radicală combinată cu rezecția vaselor pentru cancer pancreatic

- Cancerul pancreatic implică adesea vena mezenterică superioară/vena portă și sistemul trunchiului celiac/artera hepatică. Pentru a asigura radicalitatea intervenției, adesea este necesară rezecția combinată cu reconstrucția vaselor implicate. Pentru cancerul pancreatic rezecabil cu implicarea doar a venei mezenterice superioare/veneii porte, se recomandă duodenopancreatectomia în combinație cu rezecția venei respective, cu asigurarea tratamentului sistemic. Dacă se poate obține o rezecție R0, nu există diferențe semnificative în prognosticul la pacienții care suferă o rezecție radicală a cancerului pancreatic în combinație cu rezecția vaselor și cei care suferă intervenții chirurgicale standard. Cu toate acestea, prognosticul pacienților care suferă o rezecție radicală a cancerului pancreatic în combinație cu rezecția vaselor este semnificativ superior celui al pacienților care suferă o intervenție chirurgicală paliativă. O meta-analiză a arătat că hemoragia intraoperatorie, timpul operatoriu, spitalizarea postoperatorie, incidența complicațiilor perioperatorii și mortalitatea în primele 30 de zile după intervenție au fost semnificativ mai mare la pacienții care suferă o rezecție radicală a cancerului pancreatic în combinație cu rezecția vaselor, iar ratele de incidență a fistulei biliare postoperatorii, DGE, reintervenții și hemoragia abdominală la acești pacienți au fost semnificativ mai mari decât cele la pacienții care suferă intervenții chirurgicale standard (Peng C 2019).
- Nu există dovezi de înaltă calitate care să susțină rezecția pancreatică combinată cu rezecția și reconstrucția arterelor. Dacă rezecția sigură a arterelor și reconstrucția sunt fezabile și se așteaptă o rezecție R0, intervenția chirurgicală poate fi efectuată după evaluarea MDT. Pentru pacienții cu cancer al corpului/coada pancreatică care implică trunchiul celiac, tratamentul sistemic combinat cu rezecția trunchiului celiac poate îmbunătăți prognosticul. Un studiu retrospectiv a arătat că durata medie de supraviețuire la pacienții care au primit chimioterapie neoadjuvantă combinată cu rezecția arterelor a fost de 23 de luni, mai lungă decât la pacienții care au suferit doar rezecția arterelor (Bachellier P 2020). Înainte de chimioterapia neoadjuvantă combinată cu rezecția arterelor, ar trebui evaluate locația și extinderea invaziei tumorale, precum și traseul și variația arterei.
- Incidența complicațiilor și mortalitatea perioperatorie după pancreatectomia radicală cu rezecție arterială au fost mai mari decât cele după rezecția radicală fără rezecție arterială. Rezecția radicală combinată cu rezecția arterială are un efect radical limitat, și astfel, cercetătorii trebuie să fie mai precauți în ceea ce privește indicațiile chirurgicale pentru pancreatectomia radicală și rezecția arterială decât pentru rezecția venoasă. Nu se recomandă rezecția radicală a cancerului pancreatic combinată cu rezecția și reconstrucția arterei mezenterice superioare.

C. 2.3.4.2.5. Chirurgia laparoscopică și robotic-asistată în cazul cancerului pancreatic

Caseta 19. Chirurgia laparoscopică și robotic-asistată

- Până în prezent, au fost efectuate diverse operații laparoscopice și robotic-asistate pentru cancerul pancreatic. Siguranța chirurgicală s-a îmbunătățit semnificativ, iar chirurgia laparoscopică și cea robotic-asistată au înregistrat progrese semnificative. Cu toate acestea, efectul terapeutic al chirurgiei laparoscopice și robotic-asistate pentru cancerul pancreatic, în ceea ce privește evaluarea oncologică și siguranța chirurgicală, rămâne în mare măsură subiect de dezbatere.
- Studiile clinice au arătat că nu există diferențe semnificative în ceea ce privește incidența complicațiilor perioperatorii, cum ar fi fistula pancreatică, fistula biliară, întârzierea golirii gastrice (DGE), sângerarea, reoperația și mortalitatea, între Duodenopancreatectomie laparoscopică (LDPC) și chirurgia deschisă (Nickel F 2020) (Palanivelu C 2017) (Poves I 2018) (van Hilst J 2019).
- Nu s-au raportat diferențe semnificative în ceea ce privește numărul de ganglioni limfatici îndepărtați și rata de rezecție R0 între cele două tipuri de intervenții chirurgicale.
- Spitalizarea postoperatorie este mai scurtă în cazul pacienților care suferă LPD, iar procedura este benefică în ceea ce privește administrarea timpurie a chimioterapiei adjuvante.
- Nu există diferențe semnificative în supraviețuirea globală între LPD și chirurgia deschisă și că supraviețuirea fără recurențe după LPD a fost mai lungă decât după chirurgia deschisă. (Peng L 2019)
- Aceste constatări sugerează că tehnologia invazivă minimă poate aduce beneficii de supraviețuire pacienților cu cancer pancreatic. Cu toate acestea, trebuie acordată o atenție specială influenței curbei de învățare, experienței operatorului și calității intervenției chirurgicale asupra apariției complicațiilor perioperatorii, în special în ceea ce privește modul în care acestea afectează prognosticul pe termen lung al pacienților cu cancer pancreatic. Tehnica laparoscopică aplicată pentru evaluarea oncologică ar trebui verificată prin studii clinice de înaltă calitate.

C. 2.3.4.2.6. Tratamentul chirurgical paliativ al cancerului pancreatic

Caseta 20. Tratamentul chirurgical paliativ al cancerului pancreatic

- Deși nu există un consens privind tratamentul cancerului capului pancreatic cu obstrucție a tractului digestiv, gastrojejunostomia deschisă sau laparoscopică și plasarea stentului endoscopic sunt opțiuni fezabile. Plasarea stentului endoscopic are avantaje datorită caracteristicilor sale de traumă minimă, bună toleranță, recuperare rapidă postoperatorie, incidență scăzută a complicațiilor și spitalizare scurtă; cu toate acestea, prezența îndelungată a stentului prezintă riscuri de deplasare și obstrucționare, iar rata re-intervențiilor este ridicată. Gastrojejunostomia deschisă sau laparoscopică este asociată cu o incidență mai mare a complicațiilor perioperatorii, duce la o recuperare mai fiabilă a funcției tractului digestiv și prezintă o rată mai mică de re-intervenție decât plasarea stentului endoscopic.
- Pentru pacienții cu cancer pancreatic avansat complicat de obstrucția tractului digestiv, se recomandă gastrojejunostomia atunci când se preconizează o supraviețuire prelungită (mai mult de 3-6 luni). Plasarea stentului endoscopic este recomandată pentru pacienții cu o durată scurtă de supraviețuire așteptată (mai puțin de 3 luni) sau incapacitatea de a tolera intervenția din cauza unei stări generale precare. Nu există dovezi că gastrojejunostomia profilactică poate aduce beneficii pacienților cu cancer pancreatic fără obstrucție a tractului digestiv, dar tumora nu poate fi îndepărtată radical în timpul explorării chirurgicale. În plus, gastrojejunostomia profilactică poate crește complicațiile perioperatorii și poate întârzia tratamentul sistemic. Prin urmare, gastrojejunostomia profilactică nu este recomandată. Pentru pacienții cu cancer pancreatic nerezecabil cu icter obstructiv, plasarea stentului biliar endoscopic este prima opțiune. Drenajul biliar transhepatic percutanat este cea mai bună opțiune pentru pacienții la care plasarea stentului a eșuat sau plasarea stentului biliar endoscopic a eșuat. Coledocojejunostomia paliativă este potrivită doar pentru pacienții la care icterul nu poate fi redus prin endoscopie sau drenaj biliar transhepatic percutanat din cauza dificultăților tehnice sau contraindicațiilor. Bypassul biliodigestiv paliativ sau intervenția chirurgicală cu dublu bypass (bypassul biliodigestiv + gastrojejunostomie) este recomandată pentru pacienții la care tumora nu poate fi îndepărtată complet în timpul explorării chirurgicale sau care au suferit o gastrojejunostomie din cauza obstrucției tractului digestiv și biliare. După colecistectomie, este recomandată efectuarea coledocojejunostomiei Roux-en-Y.

C.2.3.4.3. Tratament radioterapic

Caseta 21. Tratament radioterapic

Radioterapia definitivă: pentru pacienții cu boală local avansată, non-metastatică, nerezecabilă se poate opta pentru o schemă de tratament cu viză curativă ce cuprinde atât radioterapie cât și chimioterapie (Fluorouracilum/Capecitabinum/Gemcitabinum). Radioterapia externă se recomandă în doze de 45-54 Gy, fracționat câte 1,8-2,5 Gy. Radioterapia stereotaxică (SBRT) poate fi o opțiune viabilă, cu rezultate promițătoare, doar dacă sunt îndeplinite următoarele criterii: tumor < 5 cm și fără extensie la organe cu toleranță redusă la iradiere precum stomac, ficat, intestine.

Radioterapia adjuvantă: opțiunile de tratament după pancreatecto-duodenectomie sau pancreatectomie, doza de radioterapie este de 45-46 Gy în fracții de 1,8-2Gy pe patul tumoral și ganglionii limfatici adiacenți, urmat suplimentar de 5Gy pe patul tumoral și anastomoze.

Radioterapia paliativă: este rezonabilă pentru pacienții cu boală metastatică care necesită ameliorarea simptomatologiei, obstrucției și durerii, de asemenea, pentru pacienții care sunt în vârstă și/sau nu sunt pasibili pentru terapia definitivă din cauza comorbidităților asociate. Dozele uzual utilizate sunt de 25-36 Gy în fracții de 2,4-5 Gy la nivelul tumorii primare. Sediile metastatice care provoacă durere și compresie (leziuni osoase, blocuri adenopatie) pot primi de asemenea radioterapie paliativă.

C.2.3.4.4. Tratamentul medical

C.2.3.4.4.1. Tratamentul cancerului pancreatic nonmetastatic (oricare T, oricare N, M0)

Caseta 22. Tratamentul cancerului pancreatic de răspândire locoregională

Decizia referitor la tactica tratamentului pacienților cu cancer pancreatic de răspândire locoregională trebuie luată în cadrul consiliului multidisciplinar cu participarea oncologului medical, radioterapeutului, imagistului și chirurgului oncolog cu experiență în chirurgia regiunii biliopancreatice.

Intervenția chirurgicală în volum radical se va efectua la prima etapă în caz de stabilire a rezecabilității procesului ca rezultat al discuției în cadrul consiliului multidisciplinar. Este posibilă aplicarea chimioterapiei perioperatorii cu durata de până la 12 săptămâni până la operație și cu durata de până la 16 săptămâni după operație. Această abordare asigură rezultate nemijlocite (rezecția R0) și la distanță (supraviețuirea generală) mai favorabile comparativ cu intervenția chirurgicală singură (II, B). Cu acest scop pot fi aplicate combinațiile FOLFIRINOX, Sol. Gemcitabinum + Pulb. Nab-Paclitaxelum*, Sol. Gemcitabinum + derivați de platină (Cisplatinum sau Sol. Carboplatinum sau Sol. Oxaliplatinum) sau, mai rar, monoterapia cu Sol. Gemcitabinum. Inițierea tratamentului cu chimioterapie perioperatorie impune biopsia pentru verificarea morfologică a procesului tumoral.

Caseta 23. Chimioterapia neoadjuvantă

- Chimioterapia neoadjuvantă este necesară în cazurile, când rezecabilitatea este calificată ca fiind îndoielnică (borderline). În aceste cazuri intervenția chirurgicală se va efectua, dacă după evaluare va fi constatată lipsa avansării procesului (II, B).
- În cazurile inițial nerezecabile este indicată chimioterapia de inducție cu evaluarea ulterioară a rezecabilității (II,B).
- Pentru chimioterapia neoadjuvantă și de inducție se vor aplica aceleași scheme de chimioterapie ca și cele utilizate în cadrul chimioterapiei perioperatorii și celei pentru boala metastatică.
- La selectarea combinației de chimioterapie se va ține cont de starea generală a pacientului, vârstă, prezența patologiilor concomitente, prezența complicațiilor procesului tumoral, indicii de laborator.
- La prezența în tumoră a mutațiilor BRCA se consideră optimale combinațiile FOLFIRINOX sau Sol. Gemcitabinum + derivați de platină (III, B).
- Durata tratamentului nu este prestabilită și va corela cu atingerea efectului antitumoral maximal, care va fi stabilit conform investigațiilor imagistice efectuate la fiecare 8 săptămâni. Aceasta înseamnă, că în caz de stabilizare sau micșorare a tumorii la prima evaluare, chimioterapia va fi continuată. În caz de stabilizare a procesului conform datelor ultimelor două evaluări se recomandă evaluarea posibilității efectuării intervenției chirurgicale în volum radical. Dacă procesul tumoral rămâne a fi considerat nerezecabil după o durată de tratament de 16 săptămâni, în condițiile unei suportări satisfăcătoare, va fi continuată chimioterapia efectuată anterior sau, în prezența problemelor de suportare, va fi recomandată terapia de menținere cu alte preparate sau combinații (de regulă pe bază de fluoropirimidine), ceea ce se va determina individual.
- Durata totală a tratamentului nu trebuie să fie mai mică de 24 săptămâni. Decizia de continuare ulterioară a tratamentului citostatic până la avansare va fi luată în considerare în baza evaluării eficienței și monitorizării suportării tratamentului.

Caseta 24. Chimioterapia adjuvantă

- Dacă intervenția chirurgicală în volum radical a fost efectuată fără chimioterapie preoperatorie, chimioterapia adjuvantă este indicată tuturor pacienților indiferent de stadiul bolii sau radicalismul operației (I, A).
- Tratamentul trebuie început până la 12 săptămâni de la intervenția chirurgicală, termenul optimal fiind până la 8 săptămâni. În cazurile când recuperarea postoperatorie depășește 12 săptămâni chimioterapia adjuvantă poate fi considerată și mai târziu, dar este mai puțin eficientă (III, B).
- În cazurile când chimioterapia preoperatorie a fost efectuată, durata minimală a tratamentului chimioterapic, împreună cu chimioterapia adjuvantă, nu trebuie să fie mai mică de 24 săptămâni. De regulă, în perioada postoperatorie sunt recomandate aceleași preparate, care au fost administrate preoperatoriu. Se va lua în considerație riscul sporit de apariție a simptomelor de toxicitate la pacienții supuși intervenției chirurgicale.
- Înainte de inițierea tratamentului adjuvant trebuie efectuate investigațiile necesare pentru excluderea avansării procesului tumoral (bilanț oncologic, markerul CA19-9).
- În calitate de chimioterapie adjuvantă sunt recomandate următoarele regimuri: mFOLFIRINOX, Sol. Gemcitabinum + Tab. Capecitabinum (GEMCAP), monoterapie cu Sol. Gemcitabinum, monoterapie cu Tab. Capecitabinum, Sol. Fluorouracilum + Calcium folinatum*. mFOLFIRINOX va fi recomandat pacienților în stare satisfăcătoare, fără complicații serioase după tratamentul chirurgical și patologii concomitente pronunțate.

Caseta 25. Supravegherea în dinamică după tratamentul primar

- Intervalul optimal al vizitelor pacienților după finisarea tratamentului primar: primii doi ani – fiecare 12-16 săptămâni, ulterior – fiecare 6 luni. La fiecare vizită vor fi efectuate următoarele investigații: analiza generală a sângelui, analiza biochimică a sângelui, determinarea markerului CA19-9 (dacă a fost mărit până la inițierea tratamentului), ultrasonografia cavității abdominale, spațiului retroperitoneal și bazinului mic, TC/RMN cu contrastare, radiografia organelor cutiei toracice.
- Nu există date convingătoare referitor la faptul, că supravegherea activă a pacienților și depistarea precoce a recurenței procesului tumoral ameliorează concludent supraviețuirea generală (II, B).

C.2.3.4.4.2. Tratamentul cancerului pancreatic metastatic (oricare T, oricare N, M1)**Caseta 26. Chimioterapia de I linie**

- Metoda de bază de tratament a acestei categorii de pacienți este chimioterapia.
- Regimurile de chimioterapie de I linie sunt următoarele: combinațiile FOLFIRINOX, Sol. Gemcitabinum + Pulb. Nab-Paclitaxelum*, Sol. Gemcitabinum + derivați de platină (Cisplatinum sau Sol. Carboplatinum sau Sol. Oxaliplatinum), Sol. Gemcitabinum + Tab. Capecitabinum (GEMCAP) sau monoterapie cu Sol. Gemcitabinum.
- Selectarea chimioterapiei de linia I depinde de starea generală a pacientului, prezența patologiilor concomitente, prezența complicațiilor procesului tumoral, indicii de laborator (în special, nivelul bilirubinei totale). Pacienților în stare mai gravă (ECOG2), cu complicații ale procesului tumoral, cu devieri ai indicilor de laborator (bilirubina totală ≤ 3 norme) le va fi recomandată monochimioterapie cu Sol. Gemcitabinum.
- În caz de stare relativ satisfăcătoare (ECOG0-1), în prezența funcției renale și hepatice normale, lipsă a complicațiilor serioase provocate de procesul tumoral, lipsă a patologiilor concomitente pronunțate, se recomandă aplicarea combinațiilor FOLFIRINOX și Sol. Gemcitabinum + Pulb. Nab-Paclitaxelum* (II, B).

Caseta 27. Continuarea chimioterapiei

- Pacienții care au administrat chimioterapie anterior pentru boala de răspândire locoregională pot administra aceeași chimioterapie dacă termenul expirat după finisarea tratamentului precedent depășește 6 luni. Dacă acest termen este mai mic de 6 luni, este argumentată modificarea regimului de tratament
- În general, se recomandă continuarea chimioterapiei până la avansarea procesului tumoral sau toxicitate inacceptabilă. Durata minimală a tratamentului constituie 8-12 săptămâni în funcție de regimul aplicat (cu intervalul 2-4 săptămâni între cure) (II, B).
- Obligatoriu se va lua în considerație toxicitatea regimului de tratament utilizat. De exemplu, regimul FOLFIRINOX trebuie însoțit de o terapie de suport adecvată (antiemetice, hemos3timulatori), iar după 16 săptămâni (8 cure) de tratament chimioterapia conform aceleiași scheme în lipsa avansării procesului tumoral va fi continuată doar în cazul unei suportări satisfăcătoare. În caz contrar, tratamentul va fi continuat cu aplicarea combinării FOLFIRI sau mentenanței cu fluoropirimidine (III, B).
- Pacienții cu cancer pancreatic metastatic, în lipsa avansării procesului pe fond de chimioterapie cu durata de 16 săptămâni, cu mutații în gena BRCA, fie că vor continua chimioterapia, fie că vor fi considerați pentru terapia de menținere cu Tab. Olaparibum până la avansarea procesului sau toxicitate inacceptabilă (II, B).

Caseta 28 Chimioterapia de linia II și III

- Chimioterapia de linia II poate fi recomandată pacienților în stare generală relativ satisfăcătoare (ECOG0-1) și în cazuri aparte în stare generală de gravitate medie (ECOG2).
- În calitate de regimuri de tratament de linia II, cu condiția, că nu au fost utilizate anterior, pot fi recomandate următoarele: Sol. Gemcitabinum + derivați de platină (Cisplatinum sau Sol. Carboplatinum sau Sol. Oxaliplatinum), Sol. Gemcitabinum + Pulb. Nab-Paclitaxelum*, Sol. Gemcitabinum + Tab. Capecitabinum, mFOLFIRINOX, mFOLFOX6, FOLFIRI, CAPIRI, OLF, Sol. Gemcitabinum, Tab. Capecitabinum, Sol. Fluorouracilum + Calcium folinatum* ș.a. mai puțin importante reieșind din accesibilitatea medicamentelor.
- Poate fi considerat preparatul imunoterapic Pulb. Pembrolizumabum 200 mg i.v. 30 min. fiecare 3 săptămâni cu condiția, că anterior au fost aplicate combinații sau monoterapie cu Sol. Gemcitabinum, iar tumora conține următoarele caracteristici: MSI-H și dMMR*. Starea generală a pacientului în acest caz trebuie să corespundă ECOG0-2.
- Date convingătoare pentru utilitatea aplicării chimioterapiei de linia III nu sunt, iar decizia despre efectuarea ei se va lua individual.
- Tratamentul pacienților cu recidive după intervenții chirurgicale în volum radical va fi efectuat conform recomandărilor pentru boala metastatică.

Caseta 29. Monitorizarea eficacității tratamentului în procesul chimioterapiei

Fiecare 6-8 săptămâni vor fi efectuate investigațiile necesare pentru obiectivizarea dinamicii procesului tumoral:

- TC/RMN în 3 nivele cu contrastare,
- markerii tumorali (CA19-9, CEA) dacă înainte de inițierea tratamentului au depășit limitele normei,
- ultrasonografia cavității abdominale, spațiului retroperitoneal și bazinului mic,
- radiografia organelor cutiei toracice ș.a. la necesitate.

Caseta 30. Evaluarea eficienței tratamentului anticanceros

- Metodele de evaluare:
 - subiective,
 - fizicale (vizuală, palpare, percuție),
 - radiologice,
 - endoscopice,
 - sonografice,
 - tomografia computerizată,
 - rezonanța magnetică nucleară, izotopice,
 - biochimice.
- Criteriile de evaluare:
 - Eficacitatea nemijlocită:
 - Criterii recomandate de OMS (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare)
 - 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.

Caseta 31. Evaluarea toxicității tratamentului medical

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 (în funcție de necesitate înaintea fiecărui ciclu de tratament):
 - glicemia,
 - ureea,
 - creatinina,
 - bilirubina,
 - transaminazele,
 - proteina totală,
 - albumina ș.a.
- analiza generală a urinei (înaintea fiecărui ciclu de tratament),
- ECG ș.a. în funcție de necesitate.

Caseta 32. 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.

Caseta 33. Particularități de administrare ale unor citostatice

- Sol. Gemcitabinum – se va administra i.v. în 250 ml Sol. Natrii chloridum timp de 30 min. cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT3) și glucocorticoizi.
- Cisplatinum – se va administra i.v. pe fon de hiperhidratare (prehidratare – până la 1l Sol. Natrii chloridum, posthidratare – până la 1l Sol. Natrii chloridum) cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT3) și glucocorticoizi.
- Sol. Oxaliplatinum – se va administra i.v. în 500 ml Sol. Glucosum de 5% în nu mai puțin de 2 ore cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT3) și glucocorticoizi.
- Sol. Irinotecanum - se va administra sub formă de perfuzie i.v. cu durată de 30-90 minute cu aplicare prealabilă de antiemetice (inhibitori de receptori 5HT3) și glucocorticoizi.
- Tab. Capecitabinum – se va administra peroral în 2 prize egale cu 30 min. după alimentare dimineața și seara.
- Sol. Sol. Docetaxelum – se va administra i.v. după premedicare: Dexametazonum 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 5HT3).

Caseta 34. Protocoale de tratament medical

Combinări:

- GEMCAP: Sol. Gemcitabinum 1000 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Tab. Capecitabinum 1300 mg/m² p.o. în 2 prize 1-14 zi; fiecare 3 săptămâni.
- GP: Sol. Gemcitabinum 1000 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Cisplatinum 60–75 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptăm.
- GC: Sol. Gemcitabinum 1000 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Sol. Carboplatinum AUC 5 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- GO: Sol. Gemcitabinum 1000 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Sol. Oxaliplatinum 100-130 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- FOLFIRINOX: Sol. Oxaliplatinum 85 mg/m² i.v. 1 zi; Sol. Irinotecanum 180 mg/m² i.v. 1 zi; Sol. Calcium Folinatum*400 mg/m² i.v. 1 zi; Sol. Fluorouracilum 400 mg/m² i.v. bolus 1 zi și 2400 mg/m² i.v. perfuzie continuă 46 ore din 1 zi; fiecare 2 săptămâni.
- GnP*: Sol. Gemcitabinum 1000 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; Pulb. Gemcitabinum + Pulb. Nab-Paclitaxelum* 125 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; fiecare 4 săptămâni.
- GEMIRI: Sol. Gemcitabinum 1000 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Sol. Irinotecanum 100 mg/m² i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni.
- CapOX: Tab. Capecitabinum 2000 mg/m² p.o. în 2 prize 1-14 zi; Sol. Oxaliplatinum 100-130 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- mFOLFOX6: Sol. Oxaliplatinum 85 mg/m² i.v. 1 zi; Sol. Fluorouracilum 400 mg/m² i.v. bolus 1 zi, apoi 2400 mg/m² i.v. perfuzie 46 ore 1, 2 zi; Sol. Calcium Folinatum*400 mg/m² i.v. perfuzie 2 ore 1 zi înainte de Sol. Fluorouracilum; fiecare 2 săptămâni.
- FOLFIRI.3: Sol. Irinotecanum 90 mg/m² i.v. 1, 3 zi; Sol. Calcium Folinatum*400 mg/m² i.v. perfuzie 2 ore 1 zi; Sol. Fluorouracilum 2000 mg/m² /zi i.v. 1 zi perfuzie continuă 46 ore; fiecare 2 săptămâni.
- CapIRI: Tab. Capecitabinum 1600 mg/m² p.o. în 2 prize 1-14 zi; Sol. Irinotecanum 200 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- GD: Sol. Gemcitabinum 1000 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; Sol. Sol. Docetaxelum 35 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; fiecare 4 săptămâni.
- FAM: Sol. Fluorouracilum 600 mg/m² i.v. 1, 8, 29, 36 zi; Sol. Doxorubicinum 30 mg/m² i.v. 1, 29 zi; Pulb. Mitomycinum* 10 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 6 săptămâni.
- AF: Sol. Doxorubicinum 30 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Sol. Fluorouracilum 500 mg/m² i.v. 1, 3, 5, 8, 10 zi; fiecare 3 săptămâni.
- LF: Sol. Calcium Folinatum*20 mg/m² i.v. 1-5 zi; Sol. Fluorouracilum 425 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3-4 săptămâni.

Monochimioterapie:

- Sol. Gemcitabinum 1000 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; fiecare 4 săptămâni. .
- Tab. Capecitabinum 2500 mg/m² p.o. în 2 prize 1-14 zi; fiecare 3 săptămâni.
- Sol. Sol. Docetaxelum 80-100 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- Sol. Fluorouracilum 500 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3-4 săptămâni.

* - *medicamente și investigații inaccesibile la moment în Republica Moldova.*

C.2.3.5. Evoluția naturală a CP

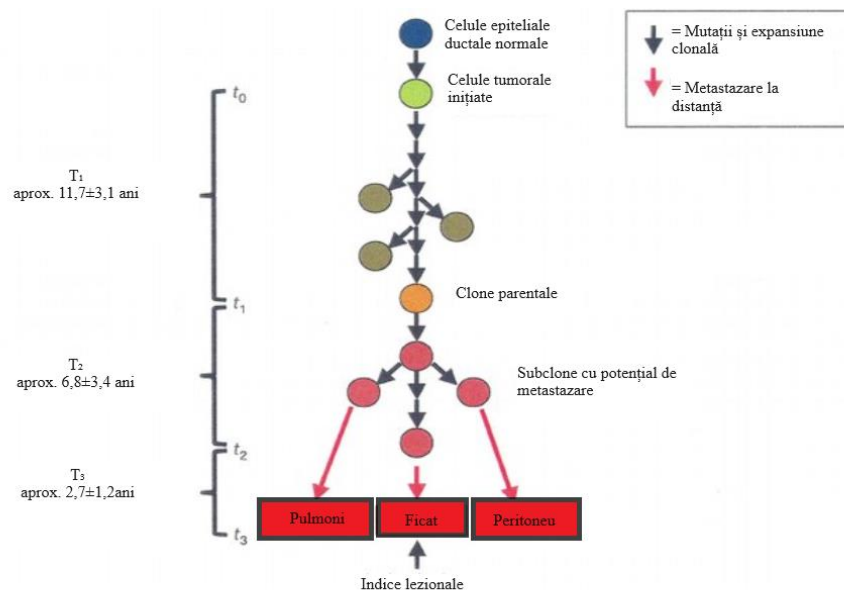


Fig.3 Reprezentarea schematică a evoluției biologice a CP

Caseta 35. Adenocarcinomul ductal pancreatic (PDAC)

Procesul începe cu celulele epiteliale normale ale ductului pancreatic, care sunt celulele care căptușesc conductele pancreatice.

Adenocarcinomul ductal pancreatic (PDAC) reprezintă cea mai frecventă formă de cancer pancreatic și unul dintre cele mai mortale cancere datorită diagnosticului tardiv și a eficacității modeste a tratamentelor existente, tratamentul chirurgical rămânând a fi unica metodă de tratament cu tentă curativă. Doar 10% - 15% dintre pacienți la momentul diagnosticului prezintă un proces primar rezecabil. Standardul de îngrijire pentru acești pacienți a fost combinarea rezecției cu 6 luni de chimioterapie sistemică pentru a-și maximiza șansa de vindecare. Din nefericire, majoritatea covârșitoare a acestor pacienți se confruntă în cele din urmă cu recidiva bolii și mor din cauza acesteia. Acest curs clinic sugerează că cea mai mare parte a pacienților poartă deja micrometastaze nedetectabile prin teste diagnostice curente la momentul rezecției. Până în prezent, a fost neclar cum se dezvoltă tumorile recurente din tumorile primare și cum sau dacă cursul tratamentului afectează această evoluție. La moment s-au propus mai multe teorii evolutive ale cancerului pancreatic. Cel mai realist este următorul:

- **Inițiere:** Au loc mutații în unele dintre celule normale, ducând la formarea de celule canceroase inițiate. Aceste celule inițiate au schimbări genetice care le fac mai predispuse la alte mutații și expansiune clonală.
- **Progresie și Expansiune Clonală:** În timp, aceste celule inițiate dobândesc mutații suplimentare și trec printr-o expansiune clonală. Acest lucru înseamnă că aceste celule se multiplică și acumulează schimbări genetice, ducând la o populație heterogenă de celule în interiorul tumorii.
- **Celula Fondatoare a Clonului Index al Cancerului Pancreatic:** În cele din urmă, o anumită celulă din această populație heterogenă devine celula fondatoare a clonului index al cancerului pancreatic. Această celulă a dobândit un set de mutații care o fac să fie clonul dominant sau cel mai agresiv din interiorul tumorii.
- **Capacitatea de Metastază:** Unele dintre celulele din clonul index al cancerului pancreatic pot câștiga capacitatea de a face metastaze, ceea ce înseamnă că pot să se desprindă de la tumoră și să se răspândească în alte părți ale corpului, cum ar fi ficatul.
- **Metastazarea în Organele Îndepărtate:** Celulele metastatice călătoresc pe cale hematogenă sau limfatică și formează tumori secundare în organe îndepărtate, cum ar fi ficatul, pulmonii sau peritoneul. Acest lucru este adesea un eveniment ce definește stadiul avansat de boală și un factor semnificativ care contribuie la agresivitatea și letalitatea cancerului pancreatic.

C.2.3.6. Supravegherea

Tabel 4. Monitorizarea dinamică a pacienților cu cancer pancreatic

Recomandare	Recomandări, A	Recomandări, B	Recomandări, C
Pacienți cu suspiciune de cancer pancreatic (dificil de diferențiat de pancreatită cronică și chisturi pancreatice, etc.)	1. Frecvență: la fiecare 2 sau 3 luni până la obținerea unui diagnostic clar. 2. Conținut: • examinare fizică • Examen biochimic al sângelui (inclusiv CA19-9, CEA și CA125, etc.) • CT cu contrastare i.v. sau RMN torace și abdomen.	1. Frecvență: • mai frecvent decât recomandările de Grad I 2. Conținut: • CT cu contrastare i.v./RMN torace și abdomen.	1. Conținut: PET/CT
Vizitele de monitorizare pentru pacienții cu cancer pancreatic după intervenție chirurgicală.	1. Frecvență: • O dată la fiecare 3 luni în primul an după intervenția chirurgicală • O dată la fiecare 3-6 luni în anii 2-3 după intervenția chirurgicală • O dată la fiecare 6 luni în anii 3-5 după intervenția chirurgicală 2. Conținut: • Examinare fizică • Hemogramă, biochimie sanguină și teste de coagulare • Marker tumorali, inclusiv CA19-9, CEA, CA125, etc. • TC sau RMN cu contrastat i.v. torace și abdomen • PET/CT al scheletului (la fiecare 6 luni) • RMN cu contrastare i.v. cerebral (atunci când pacienții prezintă simptome neurologice relevante).	1. Frecvență: • mai frecvent decât recomandările de Gradul I 2. Conținut: • Marker tumorali anterior crescuți • Radiografie toracică • Ecografie abdominală și pelviană.	1. Conținut: PET/CT
Vizitele de monitorizare pentru pacienții cu cancer pancreatic avansat	1. Frecvență: • O dată la fiecare 2-3 luni 2. Conținut: • Examinare fizică • Analize de sânge complete, biochimie sanguină și teste de coagulare • Markerii tumorali în sânge, inclusiv CA19-9, CEA, CA125, etc. • TC sau RMN cu contrastare i.v. torace și abdomen • PET/CT al scheletului (la fiecare 6 luni) • RMN cu contrast cerebral (când pacienții prezintă simptome relevante).	1. Frecvență: • mai frecvent decât recomandările de Gradul I 2. Conținut: • Marker tumorali crescuți • Radiografie toracică • Ecografie abdominală și pelviană.	1. Conținut: PET/CT

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

D.1. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMP	Personal: • medic de familie • asistent medical/asistentă medicală de familie • medic în laborator Medicamente: • Sol. Clemastinum 1 mg/ml – 2 ml; Sol. Drotaverinum 2%-2ml; Sol. Dexamethasonum 4mg-2 ml • Medicamente de urgență conform Normelor minime de dotare a trusei medicului de familie (Secțiunea 16, Anexă nr.1 „Norme de reglementare a Asistenței Medicale Primare din Republica Moldova” la Ordinul Ministerului Sănătății nr.695 din 13.10.2010.
D.2. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMSA (oncolog raional)	Personal: • medic oncolog generalist • asistent medical/asistentă medicală • medic morfopatolog • medic specialist în radiologie și imagistică medicală Dispozitive medicale: ➤ Fibrogastroduodenoscop ➤ Aparate pentru USG, TC, RMN ➤ Cabinet radioimagic Medicamente: • Sol. Natrii chloridum 0,9% - 500 ml; • Sol. Glucosum 0,9% - 500 ml; • Pulb. pentru sol. inj. Pantoprazolum 40mg; • Pulb. Pentru sol. inj. Famotidinum 20mg; • Sol. Clemastinum 1 mg/ml – 2 ml; • Sol. Drotaverinum 2% - 2ml; • Sol. Dexamethasonum 4mg-2 ml; • Sol. Menadioni natrii bisulfis 10mg/ml – 1ml; • Sol. Calcii chloridum 10% - 5 ml; • Sol. Etamsylatum 12,5% - 2ml; • Sol. Furosemidum 1% - 2ml; • Sol. Tramadololum 100mg/2ml; • Sol. Paracetamololum 10mg/ml; • Sol. Morphinum 20 mg/ml;
D.3. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMSA (Centrul Consultativ Diagnostic Institutul Oncologic)	Personal: • medic gastrolog-oncolog • medic chirurg • medic chirurg cu competențe în endoscopie • asistent medical/asistentă medicală • medic în laborator • medic specialist în radiologie și imagistică medicală • medic specialist în anatomia patologică Dispozitive medicale: ➤ Aparate pentru USG, TC, RMN ➤ Aparat de EUS ➤ Cabinet radioimagic ➤ Laborator imuno-genetic

	Medicamente: • Sol. Natrii chloridum 0,9% - 500 ml; • Sol. Glucosum 0,9% - 500 ml; • Pulb. pentru sol. inj. Pantoprazolum 40mg; • Pulb. Pentru sol. inj. Famotidinum 20mg; • Sol. Clemastinum 1 mg/ml – 2 ml; • Sol. Drotaverinum 2% - 2ml; • Sol. Dexamethasonum 4mg-2 ml; • Sol. Menadioni natrii bisulfis 10mg/ml – 1ml; • Sol. Calcii chloridum 10% - 5 ml; • Sol. Etamsylatum 12,5% - 2ml; • Sol. Furosemidum 1% - 2ml; • Sol. Tramadolium 100mg/2ml; • Sol. Paracetamolium 10mg/ml; • Sol. Morphinum 20 mg/ml;
D.4. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMS (secții specializate ale instituțiilor medicale terțiare)	Personal: • medic chirurg • medic chirurg cu competențe în endoscopie • medic specialist în anestezie și terapie intensivă • medic oncolog • asistente medicale • medic în laborator • medic specialist în radiologie și imagistică medicală • medic specialist în anatomia patologică
	Dispozitive medicale: ➤ Fibrogastroduodenoscop ➤ Aparat EUS (Endoultrasonografie) ➤ Aparat USG ➤ Cabinet radioimagic ➤ Cabinet dotat pentru efectuarea ERCP ➤ Sală chirurgicală dotată cu turn și instrumente necesare pentru intervenții laparoscopice ➤ Secție de reanimare. ➤ Laborator clinic ➤ Laborator biochimic ➤ Cabinete de diagnosticare funcțională ➤ Laborator citologic ➤ Laborator morfopatologic ➤ Laborator imuno-genetic
	Medicamente: • Sol. Natrii chloridum 0,9% - 500 ml; • Sol. Glucosum 0,9% - 500 ml; • Pulb. pentru sol. inj. Pantoprazolum 40mg; • Pulb. Pentru sol. inj. Famotidinum 20mg; • Sol. Clemastinum 1 mg/ml – 2 ml; • Sol. Drotaverinum 2% - 2ml; • Sol. Dexamethasonum 4mg-2 ml; • Sol. Menadioni natrii bisulfis 10mg/ml – 1ml; • Sol. Calcii chloridum 10% - 5 ml; • Sol. Etamsylatum 12,5% - 2ml; • Sol. Furosemidum 1% - 2ml;

	• Sol. Tramadolium 100mg/2ml; • Sol. Paracetamolium 10mg/ml; • Sol. Morphinum 20 mg/ml;
--	---

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Măsurile de realizare a scopului	Metode de calculare ale indicatorului
1.	A constitui grupe de risc înalt în apariția cancerului pancreatic prin elaborarea criteriilor definitive ale acestui risc	Instruirea medicilor de familie	Controlul asistenței dispensarizării bolnavilor din grupul de risc.
2.	A elabora algoritmul de diagnostic la bolnavii cu suspiciune de cancer pancreatic la nivelul medicinei primare și specializate	Implementarea algoritmului de diagnostic.	Controlul respectării volumului necesar de explorări paraclinice la nivelul CMC și medicinei specializate. Indicator: reducerea erorilor de diagnostic.
3.	A elabora algoritmul de diagnostic la bolnavii de cancer pancreatic la nivelul policlinicii IO.	Implementarea algoritmului de diagnostic în policlinica IO.	Stabilirea diagnosticului la nivelul policlinicii IO.
4.	A spori numărul bolnavilor depistați în stadii mai precoce, ceea ce va ameliora rezultatele tratamentului chirurgical radical. Ameliorarea rezultatelor imediate și la distanță a bolnavilor supuși tratamentului chirurgical radical. A ameliora rezultatele tratamentului chirurgical paliativ și chimioterapic.	Standardizarea metodelor de tratament în dependență de stadiul și localizarea regional anatomică a cancerului pancreatic.	Indicii: a) micșorarea complicațiilor intra- și postoperatorii. b) Sporirea indicelui supraviețuirii.

ANEXE

Anexa nr 1 Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru Protocol clinic național „CANCERUL PANCREATIC”

	Domeniul Prompt	Definiții, Note
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, Prenume, telefon de contact
3	Numărul fișei medicale	
4	Data de naștere a pacientului	DD – LL – AAAA sau Necunoscută =9
5	Mediul de reședință	0 – urban, 1 – rural, 9 – nu se știe
6	Sexul	Masculin – 1, feminin – 2
7	Numele medicului curant	
	INTERNAREA	
8	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP - 1; AMU - 2; secția consultativă - 3; instituție medicală privată - 4; staționar - 6; secția internare - 7; alte instituții - 8; necunoscut - 9
9	Numărul internărilor	primară - 3; secundară - 4; mai mult de două ori - 6 ;
10	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); necunoscut - 9
11	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut -9
12	Transferul în alte secții	nu -0; da -1; nu a fost necesar -5; necunoscut - 9
13	Respectarea criteriilor de internare	terapie intensivă - 2; alte secții - 3
	DIAGNOSTICUL	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
14	Stadiul tumorii pacientului la internare	St.0 - 2; St.I - 3; St.II - 4; St. - III; St. IV - 6; necunoscut - 9
15	Efectuarea metodelor de verificare morfologică a tumorii	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9;
16	Efectuarea metodelor pentru determinarea extinderii tumorii	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9;
17	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9;
18	Consultațiile de alți specialiști	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9;
19	Investigații indicate de către alți specialiști	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
	ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR	
20	Modul prin care s-a stabilit diagnoza	adresare directă - 2; screening - 3; centrul consultativ-4; oncologul raional - 4; necunoscut - 9
21	Efectuarea profilaxie primare și secundare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
22	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce - 2; tardiv - 3; necunoscut - 9
23	Face parte pacientul (a) din grupul de risc	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
24	Managementul stărilor de urgență	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
25	Maladii concomitente înregistrate	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
	TRATAMENTUL	
26	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP - 2; secția consultativă - 3; staționar - 4; instituție medicală privată - 6; alte instituții - 7; necunoscut - 9
27	Tratamentul etiopatogenetic	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
28	Tratamentul simptomatic	chirurgical - 2; chimioterapie - 3; radioterapie - 4
29	Complicații înregistrate	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
30	Efecte adverse înregistrate	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
31	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
32	Rezultatele tratamentului	vindecare - 2; stabilizare - 3; progresare - 4; complicații - 6; necunoscut - 9
33	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
34	Respectarea criteriilor de externare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9; recomandări - 2; consilierea pacientei/lui - 3; consilierea rudelor - 4
35	Supravegherea pacientei/lui	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
36	Data externării/transferului sau decesului	medicul AMP - 2; oncologul raional - 3; institutul oncologic - 4
		data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut - 9
		data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut - 9

Anexa nr.2 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 ficatului 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:

Prevenirea cancerului de pancreas implică adoptarea unor obiceiuri sănătoase și măsuri care pot ajuta la reducerea riscului dezvoltării acestei afecțiuni. Deși nu există nicio modalitate garantată de a preveni complet cancerul pancreatic, următoarele recomandări pot contribui la reducerea riscului:

1. Renunțați la fumat: Fumatul este unul dintre principalii factori de risc pentru cancerul pancreatic. Dacă fumați, încercați să renunțați la fumat și evitați expunerea la fumul de tutun.
2. Limitați consumul de alcool: Consumul excesiv de alcool poate crește riscul de cancer pancreatic. Limitați consumul de alcool sau, ideal, renunțați complet.
3. Adoptați o dietă sănătoasă: Consumați o dietă echilibrată, bogată în legume, fructe, fibre și alimente cu conținut scăzut de grăsimi. Reduceți consumul de carne procesată și carne roșie.
4. Mențineți o greutate sănătoasă: Supraponderalitatea și obezitatea pot crește riscul de cancer pancreatic. Mențineți o greutate corporală sănătoasă prin alimentație sănătoasă și exerciții fizice regulate.
5. Fiți activ fizic: Efectuați exerciții fizice regulate. Aproape fiecare nivel de activitate fizică poate aduce beneficii pentru sănătate și poate reduce riscul de cancer pancreatic.
6. Controlul diabetului: Mențineți nivelurile de zahăr din sânge sub control dacă aveți diabet. Diabetul zaharat necontrolat poate crește riscul de cancer pancreatic.
7. Evitați expunerea la substanțe toxice și chimicale: Reduceți sau evitați expunerea la substanțe chimice toxice sau la factori de risc profesionali care pot fi asociate cu dezvoltarea cancerului pancreatic.
8. Consulturi medicale regulate: Efectuați consulturi medicale regulate pentru a monitoriza starea generală de sănătate și pentru a discuta despre riscuri și măsuri de prevenire.
9. Istoric familial și teste genetice: Dacă aveți un istoric familial de cancer pancreatic sau sindroame genetice asociate cu un risc crescut, discutați cu medicul despre posibilitatea de a efectua teste genetice sau screening specializat.

10. Vaccinarea împotriva hepatitei B: Infecția cu virusul hepatitei B a fost asociată cu un risc crescut de cancer pancreatic. Vaccinarea împotriva hepatitei B poate ajuta la reducerea acestui risc.

Factori de risc

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

1. Fumatul: Fumatul este unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru cancerul pancreatic. Persoanele care fumează au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta această formă de cancer.
2. Istoricul familial și genetica: O istorie familială de cancer pancreatic poate crește riscul unei persoane. Anumite sindroame genetice, cum ar fi sindromul familial de melanom atipic sau sindromul BRCA2, sunt asociate cu un risc crescut.
3. Vârsta înaintată: Riscul de cancer pancreatic crește odată cu înaintarea în vârstă. Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate la persoanele de peste 65 de ani.
4. Diabetul zaharat de tip 2: Persoanele cu diabet zaharat de tip 2 au un risc mai mare de a dezvolta cancer pancreatic. Această relație poate fi influențată de factori comuni, cum ar fi obezitatea.
5. Obiceiurile alimentare: O dietă bogată în carne roșie și carne procesată, precum și consumul ridicat de grăsimi, poate crește riscul de cancer pancreatic. Consumul insuficient de fructe și legume poate, de asemenea, influența riscul.
6. Obezitatea: Supraponderalitatea și obezitatea sunt asociate cu un risc crescut de cancer pancreatic.
7. Expoziția la substanțe chimice și factori de risc profesionali: Anumite substanțe chimice și expunerea la factori de risc profesionali, cum ar fi expunerea la substanțe toxice în industrie, pot contribui la dezvoltarea cancerului pancreatic.
8. Istoricul de pancreatită cronică: Persoanele cu istoric de pancreatită cronică (inflamație cronică a pancreasului) pot avea un risc mai mare de cancer pancreatic.
9. Boli inflamatorii ale tractului gastrointestinal: Anumite afecțiuni inflamatorii cronice, cum ar fi boala inflamatorie intestinală, pot crește riscul de cancer pancreatic.
10. Expoziția la radiații: Expunerea la radiații în trecut poate crește riscul de cancer pancreatic.

Manifestări clinice

Timp îndelungat procesul evoluează asimptomatic, fără manifestări clinice. În stadiile incipiente primul simptom care sugerează suspiciunea de cancer este pruritul cutanat ulterior cu dezvoltarea unui icter sclero-tegumentar, observat cel mai frecvent de persoanele din jur (dacă procesul este localizat în regiunea cefalică). 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 vedeți un medic: trebuie să faceți o programare la medicul dumneavoastră dacă aveți oricare semn sau simptom care vă alarmează din cele enumerate mai sus.

Tratament

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, 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.

Tratamentul postoperator depinde de caracterul și volumul intervenției chirurgicale, de starea generală a bolnavului, de patologiiile 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.

Anexa nr. 3 Aprecierea statutului de rezecabilitate a CP în conformitate cu criteriile NCCN

Structurile vasculare care determină stadiul maladiei în CP non-avansat	Rezecabil	Rezecabil la limită ”borderline resectable”	Local avansat	
			Tip A	Tip B
Raport tumoră-arteră				
AMS	Date imagistice de contact sau implicare de către tumoră absente	Implicare ≤180°	Implicare >180° dar ≤270°	Implicare >270°
AC	Date imagistice de contact sau implicare de către tumoră absente	Implicare ≤180°	Implicare >180° dar nu este extins până la Ao, posibil de efectuat rezecția acesteia fără reconstrucție	>180° cu extensie până la Ao
AHC	Date imagistice de contact sau implicare de către tumoră absente	Implicarea unui scurt segment fără a implica AC sau bifurcația AHC	Implicare >180° cu extensie până la AC, posibil de efectuat reconstrucție	>180° cu extensie depășind bifurcația AHC
Raport tumoră-venă				
VMS-VP	≤50° îngustarea VMS, VP, VMS-VP	≤50° îngustarea VMS, VP, VMS-VP cu păstrarea posibilității de reconstructive proximală sau distală	Ocluzie fără posibilitatea de reconstrucție	
Devine rezecabil după terapie neoadjuvantă	Da	Da	Nu	Nu

(Seung Baek Hong1 2018)

Anexa nr. 4 Statusul de performanță ECOG si statusul de performanță Karnofsky

Status de performanță	Scor ECOG
Asimptomatic, capabil de orice activitate.	0
Simptomatic dar capabil de efort fizic limitat și deplasabil.	1
Autoîngrijire, incapabil de orice muncă, stă în pat <50% din timpul cât este treaz.	2
Autoîngrijire, incapabil de orice muncă, stă în pat >50% din timpul cât este treaz.	3
Incapabil de autoîngrijire, obligat să stea în pat sau scaun tot timpul.	4
Decedat.	5

Descriere	Scala	Grad	Descriere
Activitate normal, fără acuze	100	0	Activitate normal.
Capabil de activitate normal, semen și simptome minore de boală.	90	1	Simptomatic doar ambulator.
Se îngrijește singur, incapabil de activitate normal sau de muncă.	80	2	Odihnă la pat mai puțin de 50% din timpul zilei.
Nevoie ocazională de ajutor, dar capabil să-și asigure singur necesitatea.	60		
Nevoie de asistență medicală și ajutor considerabil.	50	3	Imobilizat la pat mai mult de 50% din timpul zilei.
Mult slăbit, necesită îngrijire și asistență specială.	40		
Foarte slab, internare indicate deși moartea este iminentă.	30		
Foarte bolnav, internare necesară, tratament active de susținere.	20	4	Incapabil să părăsească patul.
Muribund	10		
Decedat	0		

BIBLIOGRAFIE

1. Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. *Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer*. T. 7. Cochrane Database Syst Rev, 2016.
2. Aoki S, Motoi F, Murakami Y, et al. «Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients.» *BMC Cancer*, № 19 (2019): 252.
3. Bachellier P, Addeo P, Faitot F, et al. *Pancreatectomy with arterial resection for pancreatic adenocarcinoma: how can it be done safely and with which outcomes?: a single institution's experience with 118 patients*. T. 271. *Ann Surg*, 2020.
4. Cao F, Li J, Li A, et al. *Prognostic significance of positive peritoneal cytology in resectable pancreatic cancer: a systemic review and meta-analysis*. T. 8. *Oncotarget*, 2017.
5. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus Sol. Gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:LBA4001-LBA4001.
6. Crippa S, Cirocchi R, Partelli S, et al. *Systematic review and metaanalysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable periampullary or pancreatic head tumors*. T. 42. *Eur J Surg Oncol*, 2016.
7. D.T. Le, J.N. Durham, K.N. Smith, et al. «Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade.» *Science*, 357, № 6349 (2017): pp. 409-413.
8. Dhir M, Zenati MS, Hamad A, et al. «FOLFIRINOX versus Sol. Gemcitabine/Pulv. Nab-paclitaxel* for neoadjuvant treatment of resectable and borderline resectable pancreatic head adenocarcinoma.» *Ann Surg Oncol*, № 25 (2018): 1896-1903.
9. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D; *ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v56-68. doi: 10.1093/annonc/mdv295. Erratum in: *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168. PMID: 26314780.
10. Gong L, Huang X, Wang L, et al. *The effect of preoperative biliary stents on outcomes after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis*. T. 99. *Medicine (Baltimore)*, 2020.
11. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park JO, Hochhauser D, Arnold D, Oh DY, Reinacher-Schick A, Tortora G, Algül H, O'Reilly EM, McGuinness D, Cui KY, Schlienger K, Locker GY, Kindler HL. Maintenance Tabl. Olaparibum for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):317-327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387. Epub 2019 Jun 2. PMID: 31157963; PMCID: PMC6810605.
12. Hurt CN, Falk S, Crosby T, McDonald A, Ray R, Joseph G, Staffurth J, Abrams RA, Griffiths G, Maughan T, Mukherjee S. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of Sol. Gemcitabine- or Tab. Capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2017 May 9;116(10):1264-1270. doi: 10.1038/bjc.2017.95. Epub 2017 Apr 4. PMID: 28376080; PMCID: PMC5482737.
13. J.M. Farma, A.A. Santillan, M. Melis, et al. «PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms» *Ann Surg Oncol*, 15 (9) (2008): pp. 2465-2471.
14. Jang JY, Han Y, Lee H, et al. «Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with Sol. Gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial» *Ann Surg* 268 (2018): 215-222.
15. Klein, AP. «Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors» *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, № 18(7) (Jul 2021): 493-502.
16. Laura D. Wood, Ralph H. Hruban. «Pathology and molecular genetics of pancreatic neoplasms» *Cancer J*, № 18 (2012): 492-501.
17. M.M. Wattenberg, D. Asch, S. Yu, et al. «Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation» *Br J Cancer* 3, № 122 ((2020)): pp. 333-339.
18. M.P. Callery, K.J. Chang, E.K. Fishman, et al. «Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement» *Ann Surg Oncol*, 16 (7) (2009): pp. 1727-1733.
19. Macedo FI, Ryon E, Maithel SK, et al. «Survival outcomes associated with clinical and pathological response following neoadjuvant FOLFIRINOX or Sol. Gemcitabine/Pulv. Nab-paclitaxel* chemotherapy in resected pancreatic cancer» *Ann Surg*, № 270 (2019): 400-413.
20. Macedo FI, Ryon E, Maithel SK, et al. «Survival outcomes associated with clinical and pathological response following neoadjuvant FOLFIRINOX or Sol. Gemcitabine/Pulv. Nab-paclitaxel* chemotherapy in resected pancreatic cancer» *Ann Surg*, № 270 (2019): 400-413.

21. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghorri R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. Efficacy of Pulv. Pulv. Pembrolizumabum in Patients with Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.
22. Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, et al. Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matched analysis. *J Clin Oncol* 2016.
23. Motoi F, Satoi S, Honda G, et al. «A single-arm, phase II trial of neoadjuvant Sol. Gemcitabine and S1 in patients with resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: PREP-01 study» *J Gastroenterol*, № 54 (2019): 194-203.
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pancreatic Adenocarcinoma Version 2.2023 — June 19, 2023 NCCN.org
25. Nickel F, Haney CM, Kowalewski KF, et al. *Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. T. 271. *Ann Surg*, 2020.
26. Palanivelu C, Senthilnathan P, Sabnis SC, et al. *Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours*. T. 104. *Br J Surg*, 2017.
27. Peng C, Zhou D, Meng L, et al. *The value of combined vein resection in pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma: a meta-analysis*. T. 19. *BMC Surg*, 2019.
28. Peng L, Zhou Z, Cao Z, et al. *Long-term oncological outcomes in laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis*. T. 29. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2019.
29. Poves I, Burdío F, Morato O, et al. *Comparison of perioperative outcomes between laparoscopic and open approach for pancreatoduodenectomy: the PADULAP randomized controlled trial*. T. 268. *Ann Surg*, 2018.
30. R.C. Doebele, A. Drilon, L. Paz-Ares, et al. «Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials» *Lancet Oncol* 2, № 21 (2020): pp. 271-282.
31. R.T. Lawlor, P. Mattiolo, A. Maffiini, et al. «Tumor mutational burden as a potential biomarker for immunotherapy in pancreatic cancer: systematic review and still-open questions» *Cancers*, 13 (13) (2021): p. 3119.
32. Seung Baek Hong¹, Seung Soo Lee, Jin Hee Kim, Hyoung Jung Kim, Jae Ho Byun, Seung Mo Hong, Ki-Byung Song, Song Cheol Kim. «Pancreatic Cancer CT: Prediction of Resectability according to NCCN Criteria» *Radiology* Vol. 289, No. 3 (2018).
33. T.F. Rebelatto, M. Falavigna, M. Pozzari, et al. «Should platinum-based chemotherapy be preferred for germline BRCA 1 and 2-mutated pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) patients? A systematic review and meta-analysis» *Cancer Treat Rev* 101895, № 80 (November 2019).
34. T.W. Laetsch, S.G. DuBois, L. Mascarenhas, et al. «Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study» *Lancet Oncol* 5, № 19 ((2018)): pp. 705-714.
35. van Hilst J, de Rooij T, Bosscha K, et al. *Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial*. T. 4. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019.
36. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. «Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the dutch randomized phase III PREOPANC Trial» *J Clin Oncol*, № 38 (2020): 1763–1773.
37. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals: outcome of long-term prospective follow-up studies from three European expert centers. *J Clin Oncol* 2016;34:2010-2019.
38. WHO Classification of Tumours of the Pancreas (5th Edition). International Agency for Research on Cancer (IARC) June 2019.
39. Yokose T, Kitago M, Matsusaka Y, et al. «Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for predicting the prognosis and treatment response of neoadjuvant therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma» *Cancer Med*, № 9 (2020): 4059-4068.
40. Покатаев И.А., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кудашкин Н.Е., Кучин Д.М., Лядов В.К. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 530–544.