

GHID DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT ÎN CANCERUL GASTRIC

Autor: Prof. Dr. Anca Elena Negovan

Departament M3, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade”, Secția Clinică Medicină Internă I, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș

Avizat de Comisia de Medicină Internă a CMR:

Președinte: Prof. Dr. Camelia Diaconu (București)

Vicepreședinți: Prof. Dr. Corina Pop (București)

Prof. Dr. Olga Orășan (Cluj Napoca)

Membri:

Conf. Dr. Alice Bălăceanu (București)

Prof. Dr. Raluca Costache (București)

Prof. Dr. Daniel Lighezan (Timișoara)

Conf. Dr. Mihaela Mocan (Cluj Napoca)

Prof. Dr. Anca Negovan (Târgu Mureș)

Prof. Dr. Laura Carina Tribus (București)

Secretar: Sl. Dr. Andreea Gabriella Andronesi (București)

CUPRINS

1. Abrevieri
2. Introducere
3. Metodologie
4. Definiția bolii
5. Tabloul clinic al bolii
6. Investigații paraclinice
7. Diagnostic pozitiv
8. Tratament
9. Complicații
10. Monitorizare
11. Anexe
12. Bibliografie

1. ABREVIERI

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BSC	Best Supportive Care (îngrijire paliativă exclusivă)
CG	Cancer gastric
CGA	Comprehensive Geriatric Assessment (evaluare geriatrică comprehensivă)
CMD/MDT	Comisie Multidisciplinară / Multidisciplinary Team
CT	Computer Tomografie
DXd	Deruxtecan
EDS	Endoscopie Digestivă Superioară
EMA	European Medicines Agency
EMR	Endoscopic Mucosal Resection (mucosectomie endoscopică)
ESD	Endoscopic Submucosal Dissection (disecție endoscopică submucoasă)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
EUS	Endoscopic Ultrasound (ecoendoscopie)
FEVS	Fracție de Ejecție a Ventriculului Stâng
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
GEJ	Gastroesophageal Junction (joncțiune esogastrică)
HDGC	Hereditary Diffuse Gastric Cancer (cancer gastric difuz ereditar)
HIPEC	Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy
IHC	Imunohistochimie
IRM	Imagistică prin Rezonanță Magnetică
irAE	immune-related Adverse Events (efecte adverse imuno-mediate)
JGCA	Japanese Gastric Cancer Association
LMWH	Low Molecular Weight Heparin (heparină cu greutate moleculară mică)
MAPS II	Management of epithelial Precancerous conditions And lesions in the Stomach
MSI	Microsatellite Instability (instabilitate microsatelitară)

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next Generation Sequencing
NPT	Nutriție parenterală totală
ORR	Overall Response Rate (rată globală de răspuns)
PCI	Peritoneal Cancer Index
PET-CT	Positron Emission Tomography – Computer Tomografie
PS ECOG	Performance Status ECOG
SEMS	Self-Expandable Metallic Stent
TEV	Tromboembolism Venos
T-DXd	Trastuzumab Deruxtecan
TNM	Tumor – Noduli – Metastaze (sistemul de stadializare)
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization

2. INTRODUCERE

Prezentul ghid de practică își propune să ofere medicilor specialiști de medicină internă recomandări care să amelioreze **calitatea actului medical în îngrijirea pacienților cu cancer gastric** — obiectivul central fiind oferirea suportului în luarea deciziilor diagnostice și terapeutice pe baza celor mai bune dovezi științifice disponibile, reducând variabilitatea nejustificată a practicii între clinicieni, secții sau regiuni geografice. Materialul își propune **sprijinirea deciziei clinice**, ajutând medicul să aleagă conduita optimă în situații clinice definite, fără a înlocui însă judecata clinică individualizată. Ne dorim să contribuim la îmbunătățirea rezultatelor îngrijirii medicale pentru pacient și la siguranța acestuia prin definirea unor standarde minime de îngrijire, semnalizarea situațiilor de risc și a contraindicațiilor. Ghidul își propune să fie un instrument de formare pentru rezidenți și de actualizare continuă pentru specialiști, sintetizând stadiul actual al cunoașterii. Trebuie subliniat că un ghid este un instrument de suport, nu un protocol rigid: recomandările trebuie adaptate contextului local, resurselor disponibile și particularităților fiecărui pacient, inclusiv preferințelor acestuia.

3. METODOLOGIE

Acest ghid are la bază recomandările societăților internaționale în domeniu : ESMO 2022/2024, JGCA 2021, NCCN v3.2024 , MAPS II 2019, ESPEN 2021, IGCLC 2022 și are caracter orientativ și educațional, bazat pe cele mai recente recomandări europene și internaționale. Decizia terapeutică finală trebuie individualizată în cadrul comisiei multidisciplinare (MDT), ținând cont de particularitățile fiecărui pacient, disponibilitatea locală a resurselor și consimțământul informat al pacientului. Ghidul va fi actualizat anual sau la apariția de noi date clinice relevante.

4. DEFINIȚIA BOLII

Definiția acceptată a cancerului gastric este proliferarea malignă a celulelor mucoasei gastrice, definițiile variind în funcție de societățile științifice care le elaborează sau regiunea geografică. Aproximativ 90% din cancerele gastrice sunt adenocarcinoame, iar definițiile se referă în general la acest tip de cancer

Date epidemiologice

Cancerul gastric (CG) reprezintă a 5-a neoplazie ca frecvență la nivel mondial și a 4-a cauză de deces prin cancer (GLOBOCAN 2022). Incidența variază semnificativ geografic, cu rate înalte în Asia de Est (Japonia, Coreea, China), Europa de Est și America Latină.

Parametru	Date globale/europene	Date relevante
Europa	~90.000 cazuri noi/an	Mortalitate ~50%
România	~3.500–4.000 cazuri/an	Incidență: ~17/100.000
Supraviețuire globală	~20–25% la 5 ani	Diagnostic tardiv în >60% cazuri
Sex ratio	M:F = 2:1	Vârf decadă a 7-a de viață

Factori de risc

FACTORI DE RISC MAJORI – ESMO / IARC
► Infecția cu Helicobacter pylori (risc relativ 3–6x) – factor etiologic principal pentru adenocarcinomul non-cardial
► Gastrita cronică atrofică și metaplazia intestinală (cascada Correa)
► Fumatul (risc relativ 1,5–2x) – factor de risc independent

► Dieta: consum ridicat de sare, alimente afumate/murate; aport scăzut de fructe și legume
► Antecedente familiale de cancer gastric (risc 2–3x la rude de gradul I)
► Sindroame genetice: HDGC (CDH1), sindrom Lynch, FAP, sindrom Peutz-Jeghers
► Rezecție gastrică anterioară (cancer de bont gastric, risc crescut după 15–20 ani)
► Esofag Barrett (pentru adenocarcinomul joncțiunii esogastrice – tip Siewert I–II)
► Obezitate (adenocarcinom cardial și joncțiune esogastrică)
► Grupul sanguin A (risc modest crescut)

5. TABLOU CLINIC

ATENȚIE: Cancerul gastric este frecvent asimptomatic sau oligosimptomatic în stadii precoce. Simptomele specifice apar de regulă în boala local avansată sau metastatică.

Categorie	Manifestări clinice
Simptome precoce (nespecifice)	Dispepsie persistentă (>4 săptămâni, neresponsivă la tratament empiric), sațietate precoce, balonare postprandială, greață, pirozis atipic
Simptome tardive de alarmă	Disfagie (extensie cardială/esofagiană), scădere ponderală >10% din greutatea corporală, vărsături cu/fără sânge, hematemeză, melenă, anemie feriprivă
Semne clinice tardive	Masă epigastrică palpabilă, hepatomegalie, adenopatie supraclaviculară stângă (ganglion Virchow), adenopatie ombilicală (nodulul Sister Mary Joseph), ascită, carcinomatoză peritoneală
Sindroame paraneoplazice	Tromboflebită migratorie (sindrom Trousseau), acantosis nigricans, dermatomiozită, anemie hemolitică microangiopatică

Simptome de alarmă – trimitere urgentă

Orice pacient cu SIMPTOME DE ALARMĂ trebuie referit la gastroenterologie pentru EDS în MAXIM 2 SĂPTĂMÂNI (conform NICE/ESMO rapid referral pathway).

Simptom/semn	Conduită recomandată
Disfagie progresivă	EDS urgentă (<2 săptămâni)
Hematemeză sau melenă	Internare de urgență; EDS în 24 de ore
Scădere ponderală >10% în 6 luni fără cauză explicată	EDS planificată urgent

Simptom/semn	Conduită recomandată
Anemie feriprivă la bărbat sau femeie la postmenopauză	EDS + colonoscopie (excludere sângerare ocultă)
Vărsătură persistentă (>4 săptămâni)	EDS sau CT abdominal
Masă epigastrică palpabilă	CT abdominal + EDS
Dispepsie nou-apărută la >55 de ani	EDS electivă (conform ghidurilor NICE/ESMO)

Recomandări de screening

Definiția regiunilor cu risc crescut

Regiunile cu risc crescut sunt definite ca fiind cele în care rata standardizată pe vârstă (ASR) este mai mare de 20 de cazuri la 100.000 de persoane-ani. În România, în 2022, ASR a fost de 5.371 persoane — adică 28,2 cazuri la 100.000 de locuitori.

În aceste regiuni, societățile profesionale (ESGE, EHMSG și ESP) sugerează implementarea programelor de screening endoscopic la fiecare 2 până la 3 ani pentru populația generală. Această recomandare se bazează pe dovezi că screening-ul regulat în astfel de populații poate reduce semnificativ mortalitatea prin cancer gastric.

Indiferent de regiunea de origine, se recomandă o evaluare individuală a riscului la prima gastroscopie. Protocolul include:

- **Endoscopie de înaltă calitate:** Utilizarea cromoendoscopiei virtuale (VCE), cum ar fi NBI sau BLI, esențială pentru depistarea și stadializarea leziunilor.
- **Biopsii dirijate:** Se recomandă prelevarea a cel puțin 4 biopsii (2 din antru/incizură și 2 din corpul gastric), ghidate de VCE.
- **Clasificări validate:** Utilizarea sistemelor de gradare endoscopică precum Kimura-Takemoto (pentru atrofie) sau EGGIM (pentru metaplazia intestinală) recomandate pentru stadializarea riscului.

Intervale de supraveghere pe baza severității leziunilor:

Managementul pacienților este dictat de severitatea modificărilor identificate:

- **Stadii avansate (OLGA/OLGIM III/IV sau modificări endoscopice extinse):** Pacienții cu atrofie severă sau metaplazie intestinală prezentă atât în antru, cât și în corp trebuie monitorizați prin endoscopie de înaltă calitate la fiecare 3 ani.

- **Factori de risc suplimentari:** În prezența unei rude de gradul I cu cancer gastric, intervalul de supraveghere poate fi scurtat la 1-2 ani pentru pacienții cu leziuni avansate.
- **Leziuni limitate:** Pentru pacienții cu atrofie ușoară-moderată sau metaplazie limitată doar la nivelul antrului, supravegherea nu este recomandată în absența altor factori de risc.

Intervenții preventive și recomandări de stil de viață:

- **Eradicarea *H. pylori*:** Este obligatorie pentru toți pacienții cu condiții premaligne gastrice, deoarece reduce riscul de progresie spre cancer.
- **Renunțarea la fumat:** Pacienții trebuie sfătuiți să renunțe la fumat pentru a diminua riscul oncologic.
- **Vârsta de oprire:** Supravegherea poate fi întreruptă la persoanele asimptomatice cu vârsta de peste 80 de ani.

Grupuri cu risc înalt – supraveghere specializată

Grup de risc	Recomandare de supraveghere
HDGC (mutație CDH1)	Gastrectomie totală profilactică recomandată la 20–30 de ani (IGCLC 2022); endoscopie alternativă cu biopsii multiple dacă refuză chirurgia
Sindrom Lynch	Endoscopie digestivă superioară la 2–3 ani de la vârsta de 40 de ani (sau 10 ani mai devreme decât cel mai tânăr caz din familie)
FAP	Endoscopie la 25–30 de ani; polipectomie endoscopică sau gastrectomie în caz de displazie
Antecedente familiale CG	Endoscopie la 40 de ani sau cu 10 ani mai devreme decât cel mai tânăr caz
Post-gastrectomie Billroth II	Supraveghere endoscopică la 15–20 de ani postoperator; anual după 20 de ani

6. INVESTIGAȚII PARACLINICE

Investigații de laborator

Investigație	Relevanță clinică
Hemoleucogramă completă	Anemie (feriprivă sau prin sângerare cronică); trombocitoză reactivă
Biochimie standard	Funcție hepatică (metastaze), funcție renală (pre-tratament), albumină (starea nutrițională)
Markeri tumorali serici	CEA și CA 19-9 (valoare limitată în diagnostic; utilitate în monitorizare); HER2 seric (nu înlocuiește testul tisular)
Teste de coagulare	Pre-procedural (biopsie/chirurgie) și în suspiciunea de CID paraneoplazic
H. pylori	Test respirator cu uree ¹³ C sau antigen fecal (după eradicare); serologie (screening)

Endoscopia digestivă superioară (EDS) – piatra de temelie a diagnosticului

STANDARD ENDOSCOPIC ESMO/EAGE
• EDS este investigația de referință – obligatorie la orice suspiciune clinică de neoplasm gastric • Biopsii: minimum 6–8 fragmente din zona tumorală (margini + centru) pentru diagnostic histologic • Protocolul Sydney extins: 5 biopsii suplimentare din mucoasa adiacentă (antru, corp, incizura angularis) • Cromoendoscopie (NBI/FICE/indigo-carmin): recomandată pentru delimitarea limitelor tumorale și identificarea leziunilor plane • EUS (ecoendoscopie): necesară pentru stadializarea loco-regională T și N (sensibilitate 80–90% pentru invazie parietală) • EVIS/EMR diagnostic: considerată pentru leziuni suspecte <2 cm, mucoase, non-ulcerate (cancer gastric precoce)

Investigații de stadializare

Investigație	Indicație și performanță
CT torace-abdomen-pelvis cu substanță de contrast	Investigație de stadializare standard – detectare metastaze la distanță (ficat, plămân, ganglioni, peritoneu)
Ecoendoscopie (EUS)	Stadializare locoregională T și N; obligatorie preoperatoriu; sensibilitate T: 80–90%, N: 70–80%
PET-CT (FDG-PET)	Util în cancerul gastric FDG-avid; nu este util pentru tipul mucinos sau cu celule în inel cu pecete; detectare metastaze oculte
Laparoscopie exploratorie + lavaj peritoneal	OBLIGATORIE pre-chirurgical în cT3–T4 sau cN+; detectare carcinomatoză peritoneală ocultă (modifică managementul în 20–30% din cazuri)

Investigație	Indicație și performanță
Ecografie abdominală	Screening inițial pentru metastaze hepatice; inferioară CT
IRM hepatic	Superior CT pentru caracterizarea leziunilor hepatice indeterminate
RX/CT pulmonar	Screening metastaze pulmonare

7. DIAGNOSTIC POZITIV

Examenul endoscopic cu biopsie reprezintă standardul de aur pentru diagnosticarea cancerului gastric. Biopsii multiple (aproximativ 5-8) trebuie prelevate din leziune pentru a furniza material adecvat pentru studiul histologic și molecular, mai ales în cazul leziunilor ulcerate. Detaliile mucoasei pot fi evaluate prin tehnici endoscopice tip “narrow band imaging” sau cromoendoscopie în combinație cu endoscopia cu magnificație. Ecoendoscopia (EUS) poate aprecia infiltrarea peretelui gastric și invazia ganglionilor, contribuind la stadializarea bolii.¹⁸ Rezecția endoscopică mucosală (EMR) și diseția submucosală endoscopică (ESD) pot fi, de asemenea, utilizate pentru diagnostic. Ambele proceduri pot furniza informații fiabile privind stadializarea și pot fi folosite pentru tratamentul leziunilor superficiale de tip displazie sau carcinom in situ.

Cancerul gastric a fost clasificat în diverse sisteme în funcție de localizare, aspect macroscopic (endoscopic), histologie, biologie sau extensie. Aceste sisteme de clasificare oferă o sistematizare în funcție de caracteristicile clinice care facilitează ulterior abordarea terapiei și prevenției. Cele mai cunoscute sisteme de clasificare sunt clasificarea Lauren și cea a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

Clasificare histologică (WHO 2019)

Tip histologic	Caracteristici clinico-patologice
Adenocarcinom tubular/papilar	Tip intestinal Laurén – prognostic mai bun, asociat H. pylori
Adenocarcinom difuz/celule în inel cu pecete	Tip difuz Laurén – prognostic rezervat, asociere CDH1
Adenocarcinom mucinos	>50% mucus extracelular
Carcinom slab coeziv	Include celule în inel cu pecete; comportament agresiv
Alte tipuri rare	Carcinom adenoscuamos, carcinom cu stromă limfoidă (EBV+), carcinom papilar

Clasificarea TNM (AJCC/UICC, ediția a 8-a, 2017)

Stadiu	T	N	M / Supraviețuire 5 ani
IA	T1 (mucoasă/submucoasă)	N0	M0 / >90%
IB	T2 (musculară)	N0, sau T1 N1	M0 / ~80%
IIA	T3 (subserosă)	N0	M0 / ~70%
IIB	T3 N1 sau T2 N2	N1–N2	M0 / ~55%
IIIA	T4a N1 sau T3 N2	N1–N2	M0 / ~40%
IIIB	T4a N3 sau T4b N1-2	N1–N3	M0 / ~25%
IIIC	T4b N3	N3	M0 / ~15%
IV	Orice T	Orice N	M1 / 5–6%

Profilarea moleculară și biomarkeri

TESTARE BIOMARKERI – OBLIGATORIE LA DIAGNOSTIC (ESMO 2022)
HER2 (ERBB2): IHC și FISH/CISH – obligatoriu la toate adenocarcinoamele gastrice/joncționale avansate → IHC 3+ sau IHC 2+/FISH+ = HER2 pozitiv (15–20% din cazuri)
PD-L1 (CPS score): IHC obligatoriu – utilizat pentru selecția imunoterapiei (pembrolizumab) → CPS ≥ 1: eligibil pembrolizumab linia I (KEYNOTE-590/811) → CPS ≥ 10: beneficiu maxim imunoterapie
MSI (instabilitate microsatelitară) / MMR (Mismatch Repair): IHC (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) sau PCR → MSI-H/dMMR: beneficiu major imunoterapie; exclude chimioterapia citotoxică în anumite contexte
CLDN18.2 (Claudin 18.2): IHC – nou biomarker 2024; eligibil zolbetuximab în linia I (SPOTLIGHT/GLOW) → Pozitivitate: ≥75% celule tumorale cu colorare moderată/intensă
FGFR2b: IHC/FISH – țintă terapeutică (bemarituzumab, studii în desfășurare)
NGS (Next Generation Sequencing): recomandat în boala refractară sau la pacienți eligibili pentru studii clinice
EBV (EBER-ISH): subtip molecular MSS/EBV+ – sensibil la imunoterapie

8. TRATAMENT

Algoritmul terapeutic după stadiu

Deciziile terapeutice trebuie luate ÎNTOTDEAUNA în cadrul comisiei multidisciplinare (CMD/MDT) cu participarea: oncolog medical, chirurg, gastroenterolog, anatomopatolog, radiolog, radioterapeut, nutriționist.

Cancerul gastric precoce (cT1N0M0) – Stadiu IA

Rezecția endoscopică

CRITERII ESD/EMR (JGCA 2021 / ESMO 2022)

EMR (mucosectomie endoscopică): indicată pentru leziuni ≤ 2 cm, tip intestinal, bine diferențiate, fără ulcerație, limitată la mucoasă (T1a)

ESD (disecție endoscopică submucoasă) – GOLD STANDARD pentru cancer precoce:

- Criteriu absolut: T1a, tip intestinal (L/M diferențiat), ≤ 2 cm, fără ulcerație
- Criterii extinse (ESD): T1a difuz/nediferențiat ≤ 2 cm fără ulcerație; T1a diferențiat ≤ 3 cm cu ulcerație; T1b-sm1 diferențiat ≤ 3 cm fără ulcerație (invazie submucoasă $<500 \mu\text{m}$)

Chirurgie standard: leziuni ce depășesc criteriile ESD; invazie sm2 ($>500 \mu\text{m}$); invazie vasculară/limfatică prezentă

URMĂRIRE post-ESD: endoscopie la 3 luni, 6 luni, 12 luni, apoi anual; eradicare H. pylori obligatorie

Cancerul gastric rezecabil (cT2-T4a, N0-N3, M0) – Stadii IB–III

Tratamentul perioperatoriu – standard

Abordare	Indicație și evidență
Chimioterapie perioperatorie (FLOT4)	FLOT (5-FU/leucovorin/oxaliplatin/docetaxel): 4 cicluri preoperatoriu + 4 cicluri postoperatoriu – STANDARD EUROPEAN (Al-Batran 2019; supraviețuire 50 vs. 35 luni față de ECF)
Gastrectomie + limfadenectomie D2	Gastrectomie totală (tumori proximale/corp) sau subtotală distală (tumori antrale); disecție ganglionară D2 obligatorie (minim 15 ganglioni examinați)
Chimioterapie adjuvantă (fără chimioterapie neoadjuvantă)	CAPOX sau mFOLFOX6 – 6 luni; indicată când nu s-a administrat terapie neoadjuvantă
Radioterapie adjuvantă	Considerată post-chirurgie R1 sau D0/D1 inadecvată; INT-0116 (MacDonald); nu adaugă beneficiu după chirurgie D2 și chimioterapie perioperatorie
Imunoterapie adjuvantă (pCR parțial post-FLOT)	Nivolumab adjuvant (CheckMate-577): indicat în joncțiunea esogastrică – stadiu III rezidual post-chimioRT neoadjuvantă

Particularități chirurgicale

Element chirurgical	Detalii
Gastrectomie totală	Tumori proximale, de corp sau multifocale; anastomoză Roux-en-Y
Gastrectomie subtotală distală	Tumori 1/3 distale; margini libere ≥ 5 cm (tip intestinal) sau >8 cm (tip difuz); rezultate oncologice similare
Disecție D2	Obligatorie în centrele specializate: include ganglionii perigastrici (nivel 1) + de-a lungul arterei hepatice comune, gastrice stângi, trunchiului celiac, splenicei (nivel 2); fără splenectomie de rutină
Margini de rezecție	R0 obligatoriu: margine proximală ≥ 5 cm (intestinal) / >8 cm (difuz); verificare intraoperatorie prin examen extemporaneu
Laparoscopie	Abordare minim invazivă acceptată în centre cu experiență ≥ 50 de cazuri/an; non-inferioară față de laparotomie în cT1-T2

Cancerul gastric local avansat nerezecabil (cT4b) / boala oligometastatică

Situație clinică	Abordare
Conversie terapeutică	Chimioterapie perioperatorie intensivă (FLOT/FLOT + imunoterapie); restadializare după 4–6 cicluri; reevaluare rezecabilitate în MDT
Boală metastatică limitată (ficat/peritoneu)	Nu există standard; selecție riguroasă; chimioterapie de inducție + chirurgie/HIPEC în centre specializate (studii în desfășurare – GASTRICHIP, PERISCOPE II)
HIPEC (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy)	Controversată; FLOT + HIPEC vs. FLOT singur – GASTRICHIP 2024: beneficiu în supraviețuire la subgrupul cu indice peritoneal scăzut (PCI ≤ 6)
Radioterapie paliativă	Sângerare tumorală necontrolabilă, durere osoasă metastatică, compresie medulară

Managementul bolii metastatice

Principii generale

Boala metastatică rămâne incurabilă în majoritatea cazurilor; scopul tratamentului este prelungirea supraviețuirii și controlul simptomelor. Alegerea schemei terapeutice depinde de statusul biomarkerilor (HER2, PD-L1 CPS, MSI, CLDN18.2), starea generală (PS ECOG), comorbidități și preferința pacientului.

Linia I de tratament

Profilul molecular	Schema terapeutică recomandată	Evidență / trial
HER2+ (IHC3+ sau 2+/FISH+) + CPS $\geq$ 1	FOLFOX/CAPOX + Trastuzumab + Pembrolizumab	ToGA; KEYNOTE-811 (supraviețuire 20,0 vs. 16,0 luni)
HER2+ fără imunoterapie	FOLFOX/CAPOX + Trastuzumab	ToGA trial (HR supraviețuire 0,74)
MSI-H / dMMR	Pembrolizumab + chimioterapie (sau pembrolizumab monoterapie)	KEYNOTE-590; CheckMate-649
CLDN18.2+ ($\geq$ 75% mod/intens) + HER2–	CAPOX + Zolbetuximab	SPOTLIGHT 2024 (PFS 10,6 vs. 8,7 luni); GLOW 2024
HER2–, CPS $\geq$ 5	FOLFOX/CAPOX + Nivolumab	CheckMate-649 (supraviețuire 14,4 vs. 11,1 luni; CPS $\geq$ 5)
HER2–, CPS $\geq$ 1	FOLFOX/CAPOX + Pembrolizumab	KEYNOTE-590 (CPS $\geq$ 1, GEJ/G)
PS ECOG 0–1, fără biomarkeri acționabili	mFOLFOX6 sau CAPOX $\pm$ imunoterapie	Standard chimioterapie dublet pe platină
PS ECOG 2	Capecitabină monoterapie sau FOLFOX doze reduse	Chimioterapie adaptată cu intent paliativ

Linia a II-a de tratament

Agent	Indicație și evidență
Ramucirumab + Paclitaxel	Standard linia II (RAINBOW trial; supraviețuire 9,6 vs. 7,4 luni) – indiferent de biomarkeri; PS ECOG 0–1
Ramucirumab monoterapie	Alternativă pentru pacienți care nu tolerează paclitaxel (REGARD trial; supraviețuire 5,2 vs. 3,8 luni)
Docetaxel sau Irinotecan monoterapie	Alternativă la ramucirumab; toxicitate hematologică semnificativă
Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)	HER2+ progresat la trastuzumab; DESTINY-Gastric01 (ORR 51%; supraviețuire 12,5 luni vs. 8,4 luni); aprobat EMA 2023
Pembrolizumab monoterapie	MSI-H/dMMR refractari la chimioterapie; KEYNOTE-059
Zanidatamab	HER2+ în studii de faza III (HERIZON-GEA-01)

Linia a III-a și ulterior

Agent	Indicație
Trifluridine/tipiracil (TAS-102)	PS ECOG 0–1 cu progresie după ≥ 2 linii anterioare (TAGS trial; supraviețuire 5,7 vs. 3,6 luni)
Irinotecan monoterapie	Alternativă linia III dacă nu a fost utilizat anterior
Studii clinice	Prioritate maximă pentru pacienți eligibili (FGFR2b, KRAS G12C, claudin 18.2 în alte combinații)
Best supportive care (BSC)	PS ECOG ≥ 3 sau refuz activ al tratamentului oncologic

Intervenții nutriționale

PROTOCOALE NUTRIȚIONALE – ESPEN 2021 / ERAS SOCIETY
• Țintă calorică-proteică: 25–35 kcal/kg/zi; 1,2–1,5 g proteine/kg/zi
• Preferința pentru calea enterală față de parenterală (dacă tractul digestiv este funcțional)
• Suplimentare nutrițională orală (ONS): inițiată când aportul oral $<60\%$ din necesar ≥ 1 săptămână
• Nutriție enterală (sondă nazogastrică/jejunală): post-chirurgical precoce (în primele 24 h); obstrucție gastrică
• Nutriție parenterală totală: tract digestiv nefuncțional; chirurgie majoră electivă (preoperatoriu 7–14 zile dacă NRS ≥ 5)
• Suplimentare imunonutriție (arginină, omega-3, glutamină): considerată pre/perioperator în cancerul gastric rezecabil
• Monitorizare: greutate corporală săptămânal, albumina lunar, BIA trimestrial
• Sindromul de realimentare: risc la pacienți cu malnutriție severă – monitorizare fosfatemie, potasemie, magneziemie

Managementul efectelor adverse ale terapiei

Toxicitățile chimioterapiei

Agent	Toxicitate principală	Monitorizare	Management
Oxaliplatin	Neuropatie periferică cumulativă; trombocitopenie	NCI CTCAE Gr; EMG dacă indicat	Reducere doze Gr2; oprire Gr3
5-FU / Capecitabină	Sindrom mâini-picioare; mucozită; diaree; cardiotoxicitate	ECG dacă dureri toracice; deficit DPD	Loperamid pentru diaree; antifungice mucozită

Agent	Toxicitate principală	Monitorizare	Management
Docetaxel	Neutropenie febrilă; edeme; neuropatie	Hemoleucogramă ziua 8 și 15	G-CSF profilactic; dexametazonă premedicație
Irinotecan	Diaree precoce (colinergică) și tardivă; neutropenie	HLG; UGT1A1 (toxicitate crescută)	Loperamid high-dose; atropină diaree precoce
Cisplatin	Nefrotoxicitate; ototoxicitate; neuropatie; emetogenitate	Creatinina, magneziemia zilnic	Hidratare agresivă; evitare AINS; suplimentare Mg

Toxicitățile imunoterapiei (irAE)

irAE (immune-related Adverse Events) pot afecta orice organ. Diagnosticul și tratamentul precoce sunt ESENȚIALE. Corticosteroizii reprezintă prima linie pentru irAE $\geq$ Grad 2.

Tip irAE	Management
Colită imuno-mediată (diaree $\geq$ Gr 2)	Oprire imunoterapie; metilprednisolon 1–2 mg/kg/zi; infliximab dacă steroid-refractor; colonoscopie diagnostică
Pneumonită imuno-mediată	CT torace; bronhoscopie + BAL; metilprednisolon 1–2 mg/kg/zi; oprire definitivă la Gr 3–4
Hepatită imuno-mediată (ALT/AST $> 3\text{--}5\times$ ULN)	Oprire imunoterapie; ecografie hepatică; metilprednisolon iv; micofenolat mofetil dacă steroid-refractor
Endocrinopatii (hipotiroidie, hipofizită, DZ tip 1)	TSH, T4L, cortizol, ACTH, glicemie; substituție hormonală (levotiroxina, hidroclortizon, insulina)
Cardiotoxicitate (miocardită)	URGENTĂ ONCOLOGICĂ; troponina, BNP, ECG, IRM cardiac; metilprednisolon 1000 mg/zi iv; cardiologie urgentă
Nefrotoxicitate imuno-mediată	Creatinina, sumar urină; biopsie renală dacă indicat; metilprednisolon 1–2 mg/kg/zi
Toxicitate cutanată (rash, psoriazis)	Emolienți, corticosteroizi topici; antihistaminice; dermatolog

Toxicitățile terapiei anti-HER2

Agent anti-HER2	Toxicitate și management
Trastuzumab – cardiotoxicitate	Monitorizare FEVS la baseline, la 3 luni, 6 luni; oprire dacă scădere FEVS $>10\%$ sub limita inferioară a normalului sau $<50\%$; referire cardiolog oncologic

Agent anti-HER2	Toxicitate și management
T-DXd – pneumonită interstițială	CT torace regulat; vigilență simptome respiratorii; oprire și corticoterapie Gr $\geq$ 2
T-DXd – sindrom de liză tumorală	Hidratare, alopurinol profilactic la tumori mari
Pertuzumab/T-DM1 – diaree	Loperamid; hidratare; reducere doze dacă Gr 3

Integrarea îngrijirilor paliative

Conform ESMO, îngrijirile paliative trebuie integrate precoce – de la diagnostic – nu doar în faza terminală. Studii (Temel 2010) demonstrează că îngrijirile paliative precoce îmbunătățesc supraviețuirea și calitatea vieții în paralel cu terapia oncologică activă.

Managementul simptomelor

Simptom	Management farmacologic și non-farmacologic
DUREREA	Scara OMS: AINS → opioide slabe (tramadol, codeină) → opioide puternice (morfină, oxycodonă, fentanil transdermic); adjuvanți (gabapentin, antidepressive); blocaj celiac pentru durere epigastrică refractară
GREAȚA / VĂRSĂTURILE	Antiemetice: ondansetron, metoclopramid, haloperidol (greță refractară); dexametazonă; ajustare opioid dacă este cauza
ANOREXIA / CAHEXIA	Evaluare nutrițională; megestrol acetat (apetit); corticosteroizi pe termen scurt; suport psihologic
OBOSEALA (ASTENIE)	Exerciții adaptate; tratarea cauzelor reversibile (anemie, hipotiroidism, depresie); terapie cognitivă
DEPRESIA / ANXIETATEA	Screening PHQ-9 / GAD-7; suport psihologic; SSRI/SNRI; anxiolitice (lorazepam pe termen scurt)
CONSTIPAȚIA (opioid-indusă)	Laxative osmotice (macrogol); metilnaltrexon (MNTX) la constipație refractară la opioide
DISPNEEA	Oxygenoterapie dacă hipoxemie documentată; morfină în doze mici; anxiolitice; drenaj pleural dacă necesar

9. COMPLICAȚII

Obstrucția gastrică (GOO)

Opțiune terapeutică	Indicație
Stentare endoscopică	Prima linie pentru boala metastatică / PS ECOG slab; stent metalic autoexpandabil (SEMS) – reluare rapidă a alimentației
Gastrojejunostomie laparoscopică	Alternativă chirurgicală pentru pacienți cu speranță de viață >3 luni și stare generală acceptabilă
Nutriție parenterală totală (NPT)	Temporar pre-procedural sau în cazuri fără alternativă endoscopică/chirurgicală
Rehidratare IV	Deshidratare și dezechilibre hidroelectrolitice (hipopotasemie, hiponatremie, alcaloză metabolică)

Sângerarea digestivă superioară

Metodă	Indicație și note
Hemostază endoscopică	Prima linie: coagulare APC, injectare adrenalină, hemoclipuri; rata de succes 70–90%
Embolizare angiografică (DSA)	Eșecul hemostazei endoscopice; contraindicație chirurgicală
Radioterapie hemostazică	Sângerare persistentă din tumoră local avansată nerezecabilă; 8–20 Gy în 1–5 fracțiuni
Chirurgie de hemostază	Rezervată urgențelor absolute cu eșecul tuturor celorlalte metode
Transfuzii și terapie de suport	Prag transfuzional Hb <7 g/dL (sau <8 g/dL la cardiopatici)

Ascita malignă

Intervenție	Detalii
Paracenteză evacuatorie	Primă linie simptomatică; repetată la nevoie; administrare albumină iv (8 g/L de ascită evacuată dacă >5 L)
Diuretice (spironolactonă ± furosemid)	Ascită metastatică; răspuns limitat față de ascita cirotică; monitorizare funcție renală
Cateter peritoneal tunelizat (PleurX)	Ascită recurentă; ameliorare calitate a vieții; reducere internări repetate
Chimioterapie IP sau HIPEC	Context chirurgical selectiv

Malnutriția

Malnutriția este prezentă la 30–80% din pacienții cu cancer gastric și reprezintă un factor prognostic independent. Intervenția nutrițională precoce îmbunătățește toleranța la tratament, reduce complicațiile și ameliorează calitatea vieții (ESPEN Guidelines 2021).

Screening și evaluare malnutriție

Instrument / marker	Utilizare
NRS-2002 (Nutritional Risk Screening)	Instrument recomandat de ESPEN pentru pacienți spitalizați; scor ≥ 3 = risc nutrițional semnificativ
MUST (Malnutrition Universal Screening Tool)	Evaluare ambulatorie; include IMC, pierdere ponderală, efectul bolii acute
GLIM Criteria (2019)	Diagnostic standardizat al malnutriției: criterii fenotipice (pierdere ponderală, IMC scăzut, masă musculară redusă) + etiologice
Albumină serică + prealbumină	Markeri ai statusului nutrițional; albumina < 3 g/dL = malnutriție severă; valoare prognostică
Bioimpedanță (BIA)	Evaluarea compoziției corporale; identificarea sarcopeniei (criteriu GLIM)

Tromboembolismul venos în cancerul gastric.

Pacienții cu cancer gastric au risc înalt de TEV (incidență 5–10%). Chimioterapia, cateterele venoase centrale, imobilizarea și boala avansată amplifică riscul.

Aspect	Recomandare
Scorul Khorana (pre-chimioterapie)	Scor ≥ 2 = risc înalt; include: localizarea tumorală (cancere gastrice = 1 punct), leucocite, trombocite, hemoglobina, IMC
Factori de risc suplimentari	Adenocarcinom gastric (risc intrinsec înalt), chimioterapie pe platină (cisplatin), bevacizumab, cateter venos central, mobilitate redusă
Profilaxie farmacologică	Khorana ≥ 2 în ambulatoriu: LMWH sau rivaroxaban 10 mg/zi (CASSINI, AVERT) – evaluare individuală a riscului de sângerare
Tratamentul TEV	LMWH (enoxaparină 1 mg/kg/12 h) sau DOAC (rivaroxaban, apixaban) – durată minimă 6 luni; fără înlocuire cu AVK

Complicații post-gastrectomie

Complicație	Management
Sindromul dumping precoce	Apare la 10–20 min post-prandial; palpitații, transpirații, amețeli; modificare dietă (mese mici și frecvente, evitare zaharuri simple); octreotid în cazuri severe
Sindromul dumping tardiv (hipoglicemie reactivă)	Apare la 1–3 ore post-prandial; glucide complexe; evitare carbohidrați simpli; acarbose
Gastroplegia (staza gastrică)	Post-gastrectomie parțială; prokinetice (domperidonă, metoclopramid); EDS pentru excludere recidivă

Complicație	Management
Malabsorbție / steatoree	Post-gastrectomie totală; suplimentare enzime pancreatice (Creon 25000 per masă)
Anemie post-gastrectomie	Feriprivă (aport/absorbție redusă): fier IV; B12 (absorbție absentă – factor intrinsec): B12 im; acid folic: suplimentare orală
Osteoporoză / osteopenie	Calciu 1200–1500 mg/zi + vitamina D3 800–1000 UI/zi; bifosfonați dacă T-score < -2,5
Recurența tumorală	Simptome de alarmă → CT ± EDS → discuție MDT pentru re-stadializare și tratament

10. MONITORIZAREA PACIENTULUI CU CANCER GASTRIC

Rolul medicului internist. Competențe și responsabilități specifice

ROLUL INTERNISTULUI ÎN MANAGEMENTUL CANCERULUI GASTRIC
1. DIAGNOSTIC PRECOCE: identificarea simptomelor de alarmă; decizia de trimitere urgentă la endoscopie
2. MANAGEMENT COMORBIDITĂȚI: cardiopatie ischemică, BPOC, DZ tip 2, IRC – evaluare pre-tratament
3. EVALUARE NUTRIȚIONALĂ: NRS-2002 sau MUST la fiecare consultație; intervenție nutrițională precoce
4. GESTIONAREA COMPLICAȚIILOR: sângerare digestivă, obstrucție, ascită, TEV, sepsis post-chimioterapie
5. PARTICIPARE MDT: prezentare de caz, contribuție la decizia terapeutică din perspectiva internistică
6. ÎNGRIJIRI PALIATIVE: coordonare cu echipa paliativă; managementul simptomelor (durere, greață, astenie)
7. MONITORIZARE TRATAMENT: supravegherea efectelor adverse ale chimioterapiei și imunoterapiei

Protocol de supraveghere după rezecție curativă

PROTOCOL URMĂRIRE ESMO 2022 (post-gastrectomie R0)
Primii 2 ani: consultație clinică + markeri tumorali (CEA, CA 19-9) la fiecare 3–6 luni
Ani 3–5: consultație clinică la 6–12 luni
CT torace-abdomen-pelvis: la 6 luni, 12 luni, 24 luni – sau mai frecvent dacă apar simptome

Endoscopie: la 1 an post-rezecție; ulterior conform protocolului MAPS II dacă rezecție parțială
Vitamina B12 (post-gastrectomie totală): injectabil la 3 luni (1000 µg im) – pe termen nelimitat
Evaluare nutrițională: la fiecare consultație; dietetician la nevoie
Densitometrie osoasă (DEXA): la 2 ani post-gastrectomie (osteoporoză frecventă)
Fier și acid folic: monitorizare anuală; suplimentare dacă deficit
Calciu + vitamina D: post-gastrectomie totală; risc osteoporoză

Comunicarea cu pacientul și familia

PRINCIPII DE COMUNICARE (ESMO / EAPC)
• Comunicare prognostic cu onestitate calibrată la nevoile pacientului (întrebați ce și cât doresc să știe)
• Planificare anticipată (advance care planning): directive anticipate, desemnarea unui reprezentant legal
• Discuție despre scopul îngrijirilor (curativ vs. paliativ) la fiecare schimbare de linie terapeutică
• Implicarea familiei cu respectarea confidențialității și a dorinței pacientului
• Suport în doliu pentru aparținători
• Acces la asistent de îngrijiri paliative la domiciliu (când disponibil)

11. ANEXE

Scala ECOG – Performance Status

ECOG PS	Descriere
PS 0	Asimptomatic; activitate fizică normală
PS 1	Simptomatic; activitate fizică restricționată, dar capabil de muncă ușoară; ambulator >50% din zi
PS 2	Ambulator și capabil de auto-îngrijire; incapabil de muncă; <50% din zi la pat
PS 3	Capacitate limitată de auto-îngrijire; >50% din zi la pat
PS 4	Complet incapacitat; imposibilitate auto-îngrijire; 100% la pat

Situații speciale

Cancerul joncțiunii esogastrice (GEJ) – clasificarea Siewert

Tip Siewert	Abordare terapeutică
Tip I (adenocarcinom esofag distal)	Rezecție: esogastrectomie; terapie: similară cancerului esofagian; chimioRT neoadjuvantă (CROSS); sau chimioterapie perioperatorie (FLOT dacă T3-T4)
Tip II (cardial adevărat)	Abordare similară cancerului gastric proximal; FLOT perioperatoriu; gastrectomie totală sau esogastrectomie
Tip III (subcardial)	Tratat ca neoplasm gastric proximal; FLOT perioperatoriu; gastrectomie totală cu limfadenectomie D2

Cancerul gastric la vârstnici (≥ 70 de ani)

Vârstnicii reprezintă $>50\%$ din cazurile de cancer gastric. Evaluarea geriatrică comprehensivă (CGA) este recomandată de ESMO și SIOG pentru adaptarea deciziei terapeutice la statusul funcțional real.

Aspect	Recomandare
CGA (Comprehensive Geriatric Assessment)	Scalele G8, VES-13; evaluare funcțională (ADL, IADL), cognitivă (MMSE), nutrițională, socială; ajustare tratament pe baza G8 <14
Chimioterapie adaptată	Capecitabină monoterapie sau dublet cu oxaliplatin (reducere doze); evitare cisplatin la >75 de ani, dacă este posibil
Imunoterapie la vârstnici	Pembrolizumab/nivolumab – profil de siguranță acceptabil chiar și la >75 de ani; precauție irAE
Chirurgie la vârstnici	Laparoscopie preferată (reducere morbiditate); program ERAS obligatoriu; evaluare preoperatorie a riscului cardiac/pulmonar

Cancerul gastric ereditar difuz (HDGC)

Aspect	Detalii
Definiție	Mutație germinativă CDH1 (E-caderină); risc lifetime cancer gastric difuz $>70\%$ la bărbați, $>56\%$ la femei
Testare genetică	Indică când: ≥ 2 rude cu CG difuz (cel puțin una <50 de ani); CG difuz <40 de ani; CG + cancer lobular sân în familie
Management mutație CDH1+	Gastrectomie totală profilactică recomandată la 20–30 de ani (IGCLC 2022); screening mamar intensificat (cancer sân lobular)
Dacă refuză chirurgia	Endoscopie cu biopsii sistematice (protocol Cambridge – 28 de biopsii per endoscopie) anual; cromoendoscopie obligatorie

BIBLIOGRAFIE

1. Diaconu CC (coord.). *Tratat de Medicină Internă*. Editura ALL, București, 2024. ISBN 978-606-587-623-1.
2. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer. *Lancet*. 2020;396(10251):635-648.
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):1005-1020.
4. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4). *Lancet*. 2019;393(10184):1948-1957.
5. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA). *Lancet*. 2010;376(9742):687-697.
6. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649). *Lancet*. 2021;398(10294):27-40.
7. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer (KEYNOTE-590). *J Clin Oncol*. 2022;40(35):4107-4116.
8. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT). *Lancet*. 2023;401(10389):1655-1668.
9. Sano T, Coit DG, Kim HH, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric Cancer*. 2017;20(2):217-225.

10. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II). Gut. 2019;68(10):1755-1767.
11. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017;36(1):11-48.
12. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (6th edition). Gastric Cancer. 2023;26(1):1-25.
13. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol. 2020;21(8):e386-e397.

Ghiduri de referință și resurse online

Sursă	Referință
ESMO Clinical Practice Guidelines	Gastric Cancer 2022 (Smyth EC et al.); Gastroesophageal Cancer 2024 – www.esmo.org
JGCA (Japanese Gastric Cancer Association)	Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th Edition)
NCCN Guidelines	Gastric Cancer v3.2024 – www.nccn.org
EAGE / MAPS III	Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS III) – Gut 2025
ESPEN	Clinical Nutrition in Oncology 2021 – Clinical Nutrition Journal
IGCLC	International Gastric Cancer Linkage Consortium – Hereditary Diffuse Gastric Cancer Guidelines 2022
ERAS Society	Enhanced Recovery After Surgery – Gastrointestinal Cancer Guidelines 2022