



A.S.L. TO5
Azienda Sanitaria Locale
di Chieri, Carmagnola, Moncalieri e Nichelino

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ED ASSISTENZIALE NELLA CURA DEL CARCINOMA GASTRICO

	<i>Nominativo</i>	<i>Funzione</i>	<i>Data</i>	<i>Firma</i>
Gruppo di lavoro	Pietro Cumbo	Responsabile GIC Aziendale Resp SC Chirurgia		
	Enrico Seglie (estensore principale)	Dirigente medico SC Chirurgia		
	Laura Roy (estensore principale)	Dirigente medico SC Chirurgia		
	Giulio Cesare Denoyè	Dirigente medico SC Chirurgia		
	Roseline Caviggia	Dirigente medico SC Chirurgia		
	Francesco Potente	Dirigente medico SC Chirurgia		
	Palmira Ghidoni	Dirigente medico SSD Anatomia Patologica PO Moncalieri		
	Mariagrazia Piola	CPSE SC Chirurgia Carmagnola		
	Rinuccia Abrate	CPSE SC Chirurgia Moncalieri		
	Daniela Narduzzo	CPSE SC Chirurgia Chieri		
Verifica / approvazione	Pierino Panarisi	Direttore di PO		
	Vincenzo Dongiovanni	Direttore SC Oncologia PO Carmagnola		
	Francesca Pietribiasi	Direttore SSD Anatomia Patologica PO Moncalieri		
Supervisione	Gerardantonio Coppola	Coordinatore GdL PDTA, Protocolli e Procedure Aziendali		
Validazione	Luciano Bernini	Direttore Sanitario d'Azienda		

Stesura	Data	Motivo modifiche
0	Giugno 2016	Stesura

Qualifica	Nominativo	Firma
Direttore Generale	Dott. Massimo UBERTI	
Referente aziendale per la Rete Oncologica		
Direttore Dipartimento Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta	Dott. Oscar BERTETTO	

Specialisti annessi al GIC con intervento a chiamata:

Terapia antalgica e cure palliative

Medicina Nucleare

Psiconcologia

Fisioterapia

Fisiatria

Dietista

Assistente Sociale

Diagnostica extra ASL:

RMN

TC-PET

Ecoendoscopia

INDICE

1. PREMESSA	3
1.1 CONTESTO EPIDEMIOLOGICO.....	3
1.2 PROGRAMMI SI SCREENING	3
1.3 CENTRO ACCOGLIENZA E SERVIZI (CAS)	4
1.4 GRUPPO INTERDISCIPLINARE CURE (GIC)	5
2. SCOPO	6
3. CAMPO DI APPLICAZIONE	6
4. RESPONSABILITÀ	6
5. DEFINIZIONE E ACRONIMI	6
6. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO	8
7. MODALITÀ OPERATIVE	9
7.1 FLOW CHART	9
7.2 DIAGNOSI.....	15
7.2.1 Criteri e modalità di ingresso	15
7.2.2 Presa in cura del paziente	15
7.2.3 Endoscopia	16
7.2.3.1 Indicazioni	16
7.2.3.2 Fattori di rischio	16
7.2.3.3 Tecnica ed assistenza infermieristica.....	16
7.2.3.4 Diagnosi istopatologica	16
7.2.4 Stadiazione radiologica.....	17
7.2.5 Comunicazione con paziente e famiglia.....	17
7.2.5 GIC.....	17
7.3 TRATTAMENTO CHIRURGICO	18
7.3.1 Accertamenti preoperatori	18
7.3.2 Valutazione nutrizionale preoperatoria	18
7.3.3 Profilassi antibiotica.....	18
7.3.4 Profilassi antitromboembolica	18
7.3.5 Procedure Infermieristiche in sala operatoria.....	19
7.3.6 Tecnica chirurgica	19
7.3.6.1 Atto operatorio	21
7.3.7 Controllo del dolore.....	22
7.3.8 Idratazione e nutrizione postoperatoria	22
7.3.9 Fast –Track (protocollo ERAS)	22
7.4 ANATOMIA PATOLOGICA.....	23
7.4.1 Aspetti macroscopici del Carcinoma gastrico	23
7.4.2 Early gastric cancer	23
7.4.3 Carcinoma avanzato	24
7.4.4 Aspetti microscopici	24
7.4.5 Classificazione istologica del carcinoma gastrico	24
7.4.6 Grading	25
7.4.7 Invasione vascolare, linfatica e perineurale.....	25
7.4.8 Definizione immunoistochimica HER-2	25
7.4.9 Sezioni al congelatore	25
7.4.10 Linfonodi regionali.....	25
7.4.11 Margini di sezione	25
7.4.12 Referto.....	25
7.4.13 Stadiazione patologica pTNM	25
7.4.14 Caratteristiche patologiche aggiuntive	26
7.5 ONCOLOGIA.....	26
7.5.1 Chemioterapia neoadiuvante.....	26
7.5.2 Radioterapia neoadiuvante	26
7.5.3 Radiochemioterapia neoadiuvante.....	26

7.5.4	Chemioterapia peri-operatoria	26
7.5.5	Chemioterapia adiuvante.....	27
7.5.6	Radioterapia adiuvante	27
7.5.7	Radiochemioterapia adiuvante.....	27
7.5.8	Trattamento della malattia avanzata e delle recidive.....	27
7.5.9	Il trattamento del paziente anziano.....	27
7.5.10	Chemioterapia di seconda linea	27
7.6	PROBLEMI NUTRIZIONALI DEL PAZIENTE GASTRECTOMIZZATO	27
7.6.1	Dumping Syndrome.....	28
7.6.2	Esofagite da reflusso.....	28
7.6.3	Perdita di peso - malnutrizione	28
7.6.4	Malassorbimento di calcio	28
7.6.5	Diarrea-steatorrea	29
7.6.6	Anemia sideropenica.....	29
7.6.7	Anemia megaloblastica	29
7.6.8	TBC.....	29
7.7	TERAPIA PALLIATIVA	29
7.7.1	Dolore.....	30
7.7.2	Nausea e vomito	30
7.7.3	Anoressia e Cachessia	30
7.7.4	Depressione.....	31
7.8	TRATTAMENTO PSICOSOCIALE	31
7.9	SINDROME METABOLICA E STILI DI VITA	31
8.	FOLLOW UP	31
9.	INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO	33
10.	MODALITÀ DI VERIFICA DEGLI INDICATORI	33
11.	REVISIONI E DIFFUSIONE PDTA	34

1. Premessa

Le neoplasie dello stomaco, nell'ambito della popolazione dell'ASL TO5, rappresentano una patologia di interesse chirurgico sia in elezione che in urgenza per accesso in Dea per emorragia, perforazione, stenosi. Tali patologie, salvo rari casi di particolare complessità per i quali ci si riferisce alle relative strutture di eccellenza, sono curabili negli ospedali di competenza territoriali.

1.1 CONTESTO EPIDEMIOLOGICO

In Italia si stimano circa 14.500 nuovi casi all'anno e circa 10000 decessi. Il carcinoma gastrico nel complesso rappresenta il 4% di tutti i tumori in entrambi i sessi ed è al quinto posto come incidenza negli uomini e al sesto posto nelle donne. In Italia abbiamo assistito ad una costante riduzione dell'incidenza e mortalità (-3% in entrambi i sessi) con una notevole variazione geografica dell'incidenza (nelle regioni settentrionali incidenza intermedia con 22 casi /100000 negli uomini e 11 casi /100000 nelle donne).

Nel periodo 2005-2007 la sopravvivenza a 5 anni, nel nostro paese, risulta intorno al 35%.

Accanto alla complessiva riduzione d'incidenza si osserva un relativo incremento delle forme primitive a sede prossimale in particolare per quelle a livello della giunzione gastro-esofagea.

Da tali dati deriva la necessità dell'individuazione di percorsi di prevenzione e trattamento.

L'ASL TO5 comprende un territorio di 795 Km² di superficie con una popolazione di 310.307 abitanti (rilevazione al 31.12.2014).

I comuni che afferiscono all'Azienda sanitaria sono suddivisi in quattro distretti:

- *Distretto di Chieri (n. 25 comuni, 103.543 abitanti)*

Albugnano, Andezeno, Arignano, Baldissero Torinese, Berzano S. Pietro, Buttigliera d'Asti, Cambiano, Castelnuovo Don Bosco, Cerreto d'Asti, Chieri, Isolabella, Marentino, Mombello, Moncucco, Montaldo, Moriondo, Passerano Marmorito, Pavarolo, Pecetto Torinese, Pino d'Asti, Pino Torinese, Poirino, Pralormo, Riva presso Chieri, Santena

- *Distretto di Carmagnola (n. 8 comuni, 53.111 abitanti)*

Carignano, Carmagnola, Castagnole P.te, Lombriasco, Osasio, Pancalieri, Piobesi T.se, Villastellone.

- *Distretto di Moncalieri (n. 3 comuni, 76.939 abitanti)*

La Loggia, Moncalieri, Trofarello

- *Distretto di Nichelino (n. 4 comuni, 76.714 abitanti)*

Candiolo, Nichelino, None, Vinovo

Sono inoltre presenti tre presidi ospedalieri:

- *Ospedale Maggiore di Chieri*
- *Ospedale San Lorenzo di Carmagnola*
- *Ospedale Santa Croce Moncalieri*

1.2 PROGRAMMI SI SCREENING

I programmi di screening rivolti alla popolazione generale, come quelli utilizzati in Giappone e Corea non sono attuabili in paesi a bassa incidenza di cancro gastrico, a causa degli elevati costi previsti e alla scarsa efficacia in rapporto ai bassi tassi di incidenza esistenti in queste aree. Nel 2007 a Maastricht è stato affrontato il problema della prevenzione del tumore gastrico mediante l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori*. Tuttavia metà della popolazione mondiale è positiva all'*Helicobacter pylori*, ma soltanto pochi soggetti sviluppano il tumore. Pertanto anche una massiva campagna di eradicazione non è realizzabile né consigliabile.

Secondo le recenti linee guida europee l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* è fortemente raccomandata solo in gruppi selezionati di individui, fra cui soggetti con malattie gastroduodenali, come ulcera peptica e linfoma MALT, soggetti con atrofia gastrica e parenti di primo grado di pazienti affetti da neoplasia gastrica.

Screening/sorveglianza di membri famiglie affetti da cancro gastrico

Circa il 10% dei cancri gastrici presenta aggregazione familiare, ma solo l'1-3% dimostra una chiara forma ereditaria. Il cancro gastrico di tipo diffuso è una malattia a trasmissione autosomica dominante attribuita ad una mutazione del gene E-cadherina (CDH1). Le recenti raccomandazioni dell'IGCLC suggeriscono l'indicazione alla gastrectomia profilattica o, nel caso il soggetto rifiuti l'intervento, oppure nei casi in cui pur rientrando nei criteri di screening genetico i soggetti non risultino portatori di mutazione, la

sorveglianza endoscopica annuale. Tuttavia l'endoscopia, in studi recenti, è risultata poco sensibile nella diagnosi precoce del cancro rafforzando l'indicazione all'opzione chirurgica. Quando l'aggregazione familiare non è accompagnata dall'istotipo diffuso si parla di cancro gastrico familiare per il quale non sono disponibili raccomandazioni specifiche alla sorveglianza endoscopica.

Il cancro gastrico può inoltre rientrare nella sindrome di Lynch (rischio 10%), nella sindrome di Li-Fraumeni, malattia ereditaria autosomica dominante associata a mutazione del gene P53 (<3%) e nella sindrome di Peutz-Jeghers autosomica dominante con mutazione del gene STK11 (47% entro i 65 anni). In queste sindromi è raccomandata la sorveglianza endoscopica annuale per la sindrome di Lynch e Fraumeni ogni 2-3 anni a partire dai 20 anni di età per la sindrome di Peutz Jeghers.

CRITERI PER SELEZIONARE I PAZIENTI DA SOTTOPORRE A TEST GENETICO (MUTAZIONE CDH1)	
1.	≥ 2 casi di ca gastrico di istotipo diffuso in familiari di primo e secondo caso con almeno un caso diagnosticato prima dei 50 anni
2.	≥ 3 casi di ca gastrico di istotipo diffuso in familiari di primo e secondo grado indipendentemente dall'età di insorgenza
3.	Ca gastrico di istotipo diffuso insorto prima dei 40 anni di età anche in assenza di storia familiare
4.	storia personale o familiare di cancro gastrico di istotipo diffuso e ca lobulare della mammella con almeno un caso insorto prima dei 50 anni
5.	riscontro da parte del patologo esperto di cellule ad anello con castone associato a ca gastrico ad istotipo diffuso

Sorveglianza dei pazienti con lesioni precancerose

Nei casi di displasia grave le linee guida indicano la resezione endoscopica o chirurgica. Meno definita è la gestione della displasia lieve per la quale le indicazioni variano dal controllo endoscopico annuale con nuova biopsia ad un controllo trimestrale con mappatura biotipica della mucosa almeno per il primo anno.

Ancora più controversa è la gestione della gastrite atrofica o dei portatori di metaplasia intestinale per i quali, riguardando la progressione verso la malignità solo una piccola parte dei casi, viene indicato un follow up endoscopico solo per i pazienti a più alto rischio (associazione con altri fattori di rischio e/o appartenenza ad una certa etnia o una storia familiare di cancro gastrico).

Un'altra classe di lesioni endoscopiche da seguire è rappresentata dai polipi gastrici epiteliali che comprendono i polipi fundici, infiammatori iperplastici, adenomatosi. I polipi fundici sono verosimilmente secondari all'uso protratto di inibitori di pompa protonica in soggetti liberi da HP e non hanno potenziale oncogenico pertanto per essi è considerata sufficiente la tipizzazione istologica di uno o più polipi e la sospensione della terapia con PPI (fanno eccezione i polipi rientranti nelle forme familiari).

I polipi iperplastici hanno un basso indice di trasformazione maligna (circa 2%) e conseguono spesso a gastrite con HP+ o in sede di anastomosi nei gastroresecati. Nel primo caso è indicata la mappatura estesa della mucosa gastrica, l'eradicazione dell'*helicobacter pylori* ed una endoscopia di follow up a sei mesi. I polipi iperplastici in sede anastomotica sono di management incerto.

I polipi adenomatosi possono rientrare nella FAP (familial adenomatous polyposis) o essere isolati e/o associati a gastrite atrofica e metaplasia intestinale. La loro potenziale malignità è correlata alle dimensioni. Le linee guida prevedono la sorveglianza endoscopica annuale con esteso campionamento biotipico. Se il numero e le dimensioni lo consentono la bonifica endoscopica della mucosa gastrica con l'asportazione di tutti i polipi.

1.3 CENTRO ACCOGLIENZA E SERVIZI (CAS)

I Centri di Accoglienza e Servizi sono strutture operative con compiti di informazione e accoglienza dei (nuovi) pazienti oncologici nonché con compiti amministrativo – gestionali e di supporto al percorso diagnostico – terapeutico di tutti i pazienti oncologici.

Tale articolazione deve orientare e supportare l'ingresso di nuovi pazienti, indirizzarli ai Gruppi Interdisciplinari Cure (GIC), assicurarne la presa in carico iniziale e il mantenimento in carico al termine di ogni ciclo terapeutico tenendo traccia dell'intero percorso seguito dal paziente.

Il CAS quindi svolge le funzioni di:

- a) Informazione
- b) Accoglienza
- c) Amministrativo – gestionali

d) Supporto al percorso diagnostico – terapeutico

PERSONALE INFERMIERISTICO
- Presenza durante la visita. Al momento della comunicazione della diagnosi presa in carico del paziente fino al follow up - Assicura la continuità assistenziale, occupandosi delle prenotazioni e dell'invio del paziente alle visite specialistiche, strumentali, o presso altre Strutture aziendali - prepara psicologicamente i pazienti alle varie procedure diagnostico-terapeutiche, garantendo sostegno emotivo e adeguato counselling - segue la parte amministrativa di registrazione delle prestazioni CAS - opera da “front” rispondendo alle chiamate per indicare il corretto percorso aziendale
PERSONALE MEDICO
• Opera la valutazione del paziente raccogliendo l'anamnesi, l'esame obiettivo e confermando il quesito diagnostico. Indica gli eventuali esami diagnostici complementari • redige la cartella clinica e compila le richieste indicando il quesito clinico • comunica al paziente in maniera esaustiva il sospetto diagnostico e successivamente l'eventuale conferma definitiva; condivide con il paziente il percorso diagnostico-terapeutico, garantendone l'efficacia secondo le linee guida.

Per le caratteristiche geografiche e di distribuzione di popolazione l'ASL TO5 ha previsto per l'organizzazione dei percorsi della Rete Oncologica una struttura a *CAS liquido*.

L'organizzazione, gli orari di apertura e il personale inserito nei CAS dell'ASL TO 5, pubblicati sul sito internet www.reteoncologica.it, sono descritti nel documento inviato alla Rete Oncologica a firma della Direzione Generale.

1.4 GRUPPO INTERDISCIPLINARE CURE (GIC)

Il GIC è il garante della qualità e appropriatezza delle prestazioni erogate e assicura la continuità e la tempestività assistenziale nel corso dell'intero processo, attraverso la valutazione congiunta dei casi e consulti periodici nel corso della pianificazione dei trattamenti. Programma periodicamente incontri volti alla valutazione delle criticità organizzative.

Nello specifico:

- 1) Assicura l'adesione alle linee guida a garanzia dei livelli uniformi di qualità del servizio offerto e nel rispetto dei tempi di attesa per le prestazioni erogate nelle varie sedi;
- 2) integra i dati clinici dei pazienti indicando le proposte di cure

Di seguito vengono riassunte le informazioni relative al GIC aziendale:

COORDINATORE	Dr. Cumbo Pietro ASL TO5 – Ospedale Santa Croce SC Chirurgia generale Moncalieri Telefono 011/6930220/241 e-mail: cumbo.pietro@aslto5.piemonte.it
SEDE DEGLI INCONTRI	CAS Centrale Carmagnola
PERIODICITA' DEGLI INCONTRI	Ogni 15 giorni
MODALITA' DI REFERTAZIONE	Schede condivise in formato word
Descrizione sintetica del funzionamento	L'incontro settimanale vede la partecipazione di primario chirurgia, radiologo, oncologo Vengono discussi i casi in cui è previsto secondo le linee guida un trattamento multidisciplinare
Descrizione del percorso assistenziale	L'infermiere raccoglie la documentazione cartacea ,raccoglie

le informazione dagli infermieri del CAS, rivaluta il paziente, compila le schede richieste dalla Rete sul dolore, gli accessi venosi

Il gruppo di lavoro interdisciplinare per le neoplasie dell'apparato digerente prevede tra le sue funzioni quella di rendersi disponibili ad incontrare i medici attivi sul territorio e la popolazione per spiegare le varie fasi del percorso ed accogliere le eventuali richieste ed esigenze dell'utenza.

Sono in particolare da affrontare in collaborazione con i MMG :

- diagnosi precoce
- studio dei famigliari nel caso di tumori ereditari
- gestione coordinata dei pazienti inseriti nel fast-track
- follow up chirurgico ed oncologico
- sindrome metabolica e stili di vita

Il Referente GIC per patologia, così come comunicato alla Rete Oncologica, coordina il gruppo multidisciplinare formalizzato da Delibera del Direttore Generale dell'Asl TO5 ed ha la responsabilità del controllo e dell'applicazione del presente percorso.

2. Scopo

La stesura di un PDTA risponde alla necessità di uniformare i protocolli di diagnosi, terapia , assistenza e follow up dei tre presidi ospedalieri dell'ASL TO5 secondo le linee guida e le raccomandazioni esistenti in letteratura unificando il più possibile il trattamento dei pazienti nell'ambito aziendale.

La definizione del PDTA permette inoltre, tramite la sua pubblicazione sul sito aziendale, la divulgazione agli operatori sanitari ospedalieri , ai medici di medicina generale e ~~la presentazione alla popolazione~~. Permette inoltre di incentivare quella comunicazione tra ospedali e territorio che risulta di fondamentale importanza per migliorare la qualità delle cure effettive e percepite degli utenti dell'ASL.

Non vengono considerate in questo PDTA le neoplasie neuroendocrine, GIST, sarcomi e linfomi.

3. Campo di applicazione

I presenti percorsi diagnostico terapeutici ed assistenziali riguardano tutti i pazienti affetti da neoplasia gastrica ,in qualunque stadio,che afferiscano all'ASL TO5.

4. Responsabilità

La responsabilità circa il controllo e l'applicazione del presente percorso è del referente del GIC coinvolto.

Le indicazioni descritte nel presente documento devono essere seguite da tutto il personale coinvolto, nel rispetto delle specifiche competenze e responsabilità

5. Definizione e acronimi

AB Antibiotici
ADI Assistenza Domiciliare Integrata
ASA American Society of Anesthesiologists
ASCO American Society of Clinical Oncology
BPCO Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva
CAS Centro Accoglienza E Servizi
CEA Antigene Carcinoembrionario
CG Condizioni Generali
CHT Chemioterapia

CUP Centro Unificato Prenotazioni
 CVC Cannula/Catetere Venoso/o Centrale
 CV Catetere Vescicale
 DEA Dipartimento Emergenza Accettazione
 DH Day Hospital
 DMNID Diabete Mellito Non Insulino-Dipendente
 DS Day Surgery
 EBPM Eparina Basso Peso Molecolare
 ECG Elettrocardiogramma
 EGDS Esofago-Gastro-Duodenoscopia
 ELI Infiltrazione Lamina Elastica
 ERCP Colangiopancreatografia Retrograda Endoscopica
 ETG Ecotomografia
 EUS Ecoendoscopia
 EV Eventuale
 FANS Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei
 FAP Poliposi Adenomatosa Familiare
 FC Frequenza Cardiaca
 GIC Gruppo Interdisciplinare di Cure
 G Grading
 IPP Inibitori di Pompa Protonica
 IRCC Istituto Ricerca e Cura Del Cancro
 K Carcinoma, Cancerizzato
 LL Latero-Laterale
 In Linfonodi
 LT latero terminale
 MDC Mezzo Di Contrasto
 MMG Medico di Medicina Generale
 mts Metastasi
 NAS Non Altrimenti Specificato
 NCCN National Comprehensive Cancer Network
 NPT Nutrizione Parenterale Totale
 PA Pressione Arteriosa
 PDTA Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
 PET Tomografia ad Emissione di Positroni
 pz paziente
 R0 macroscopicamente e microscopicamente radicale, non mts In o a distanza
 R1 macroscopicamente radicale, invasione microscopica o mts In o a distanza
 R2 residuo neoplastico macroscopico
 RM Risonanza Magnetica
 RR Rischio Relativo
 RSA Residenza Sanitaria Assistenziale
 rt radioterapia
 Rx radiografia
 SC Struttura Complessa
 sc sottocute
 SNG Sondino Naso-Gastrico
 TC Tomografia Computerizzata
 TIL Infiltrazione Linfocitaria Tumorale
 TL Termino-Laterale
 TT Termino-Terminale
 TVP Trombosi Venosa Profonda
 UO Unità Operativa
 urg urgenza
 VLC Video-Laparo Colectomia

6. Documenti di riferimento

- Linee guida AIOM Neoplasie dello stomaco edizione 2015
- Rete oncologica Gruppo di studio tumori dello stomaco Raccomandazioni per la diagnostica istopatologica del carcinoma gastrico
- Rete Oncologica Intervento nutrizionale nel paziente con tumore dello stomaco
- Raccomandazioni per la costruzione di percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA) e profili integrati di cura (PIC) nelle aziende Sanitarie della Regione Piemonte . ARESS 2007
- La Vecchia C. ,Bosetti C. ,Lucchini F. , Bertuccio P., Negri E. , Boyle P., Levi F. Cancer mortality in Europe,2000-2004 ,and an overview of trends since 1975. Ann Oncol 2010 ;21:1323 -1360.
- Parkin DM ,Bray F. ,Ferlay J., Pisani P . Global Cancer statistics,2002.CA Cancer J Clin 2005;55(2) : 74-108.
- Appropriate use of gastrointestinal endoscopy. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Gastrointest Endosc 2000 Dec ;52(6) : 831-7
- Corso G., Marrelli D., Robiello F., Familial gastric cancer :update for practice management. Fam Cancer 2010 dec 24;Epub ahead of print.
- Hirota WK. ,Zuckerman. MJ., Adler DG., Davila RE., Egan J., Leighton JA., Qurefhi WA., Rajan E., Fanelli R., Wheeler-harbaugh J., Baron TH., Faigel DO. Standards of practice committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE Guideline : the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. Gastrointest Endosc. 2006 apr;63 /4) ; 570-80.
- Mocellin S. ,Marchet A., Nitti D., EUS for staging of gastric cancer : a metaanalysis. Gastrointest Endosc 2011 ; 73:1122- 1134
- Minami M, Kawauchi N, Itai Y el all. Gastric tumours: Radiologic-patologic Correlation and Accuracy of T Staging with Dinamic CT. Radiology 1992;185:173-8.
- Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF . Detection of hepatic metastase from cancer of the gastrointestinal tract by using non-invasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. Radiology 2002, 224:748-56
- Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Surgical treatment of gastric cancer : 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol 2010; 11:439-449.
- Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al, for the Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. N Engl J Med 2008; 359:453-462.
- Csendes A, Burgos AM, Smok G, et al: Latest results (12-21 years) of a prospective randomised study comparing Billroth II and Roux-en-Y anastomosis ofter a partial gastrectomy plus vagotomy in patients with duodenal ulcer. Ann Surg 2009, 249:189-194.
- Zhang CH, Zhan WH, He YL, et al. Spleen preservation in radical surgery for gastric cardia cancer. Ann Surg Oncol 2007; 14:1312-1319.
- Kodama I, Takamiya H, Mizutani K, Ohta J, Aoyagi K, Kofuji K, Takeda J, Shirouzu K. Gastrectomy with combined resection of other organs for carcinoma of the stomach with invasion to adjacent organs: clinical efficacy in a retrospective study. J Am Coll Surg 1997, 184:16-22
- Vinuela EF, Gonen M, Brennan MF, et al. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer : a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studie. Ann Surg 2012; 255:446-456.
- TNM Classification of malignant tumours,7th edition (UICC). 2010 .
- Bosman FT, Carreiro F, Ralph H. Hruban, Teis e N, eds. World Health Organization
- Classification of Tumours of the digestive System,2010.
- The Paris endoscopic classificatin of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon: Nov 30 to Dec 1,2002. Gastrointest Endosc 2003 Dec; 58 (6 suppl): S3-43.
- Muakami T. Early cancer of the stomach. World J Surg vol.3, n°6,1979; 685-692.
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965,64:31-49.

- Emoto S, Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Watanabe T. Clinical significance of cytological status of peritoneal lavage fluid during Intraperitoneal Chemotherapy for gastric cancer with overt peritoneal dissemination. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:780-786.
- Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, Zhou YF, Xiong B, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1575-81.
- GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Van Cutsem E, Buyse M. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010 May 5;303(17):1729-37
- Bajetta E, Floriani I, Di Bartolomeo M, Labianca R, Falcone A, Di Costanzo F, Comella G, Amadori D, Pinto C, Carlomagno C, Nitti D, Daniele B, Mini E, Poli D, Santoro A, Mosconi S, Casaretti R, Boni C, Pinotti G, Bidoli P, Landi L, Rosati G, Ravaoli A, Cantore M, Di Fabio F, Marchet A; for the ITACA-S (Intergroup Trial of Adjuvant Chemotherapy in Adenocarcinoma of the Stomach trial) Study Group. Randomized trial on adjuvant treatment with FOLFIRI followed by docetaxel and cisplatin versus 5-fluorouracil and folinic acid for radically resected gastric cancer. *Ann Oncol*. 2014 Apr 1
- Kim S, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Dec 1;63(5):1279-85.
- Ajani, J. A., K. Winter, G. S. Okawara, J. H. Donohue, P. W. Pisters, C. H. Crane, J. F. Greskovich, P. R. Anne, J. D. Bradley, C. Willett and T. A. Rich (2006). "Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response." *J Clin Oncol* 24(24): 3953-3958.
- Lassen et al, Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery

7. Modalità operative

Il percorso del paziente affetto da neoplasia gastrica inizia dall'esito dell'esame istologico eseguito in gastroscopia e comprende anche lo studio di eventuali recidive locali o a distanza emerse nel corso del follow up.

Le principali fasi decisionali riguardano :

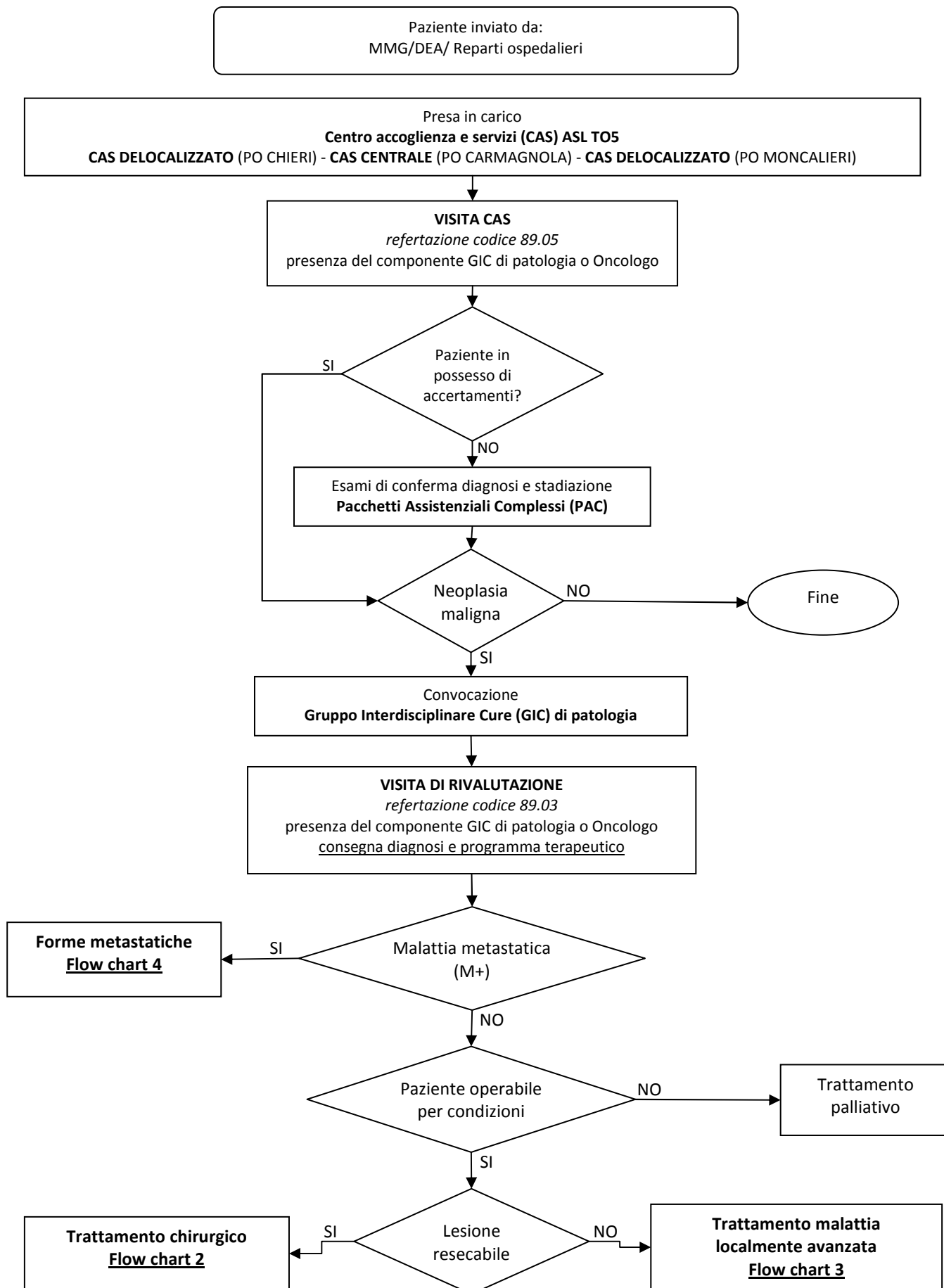
- esito macroscopico e microscopico dell'endoscopia con biopsia
- esito della stadiazione strumentale della neoplasia
- esito dell'esame istologico sul pezzo operatorio
- esito del follow up clinico strumentale

Il paziente con riscontro endoscopico/istologico di neoplasia gastrica viene preso in carico dal CAS aziendale

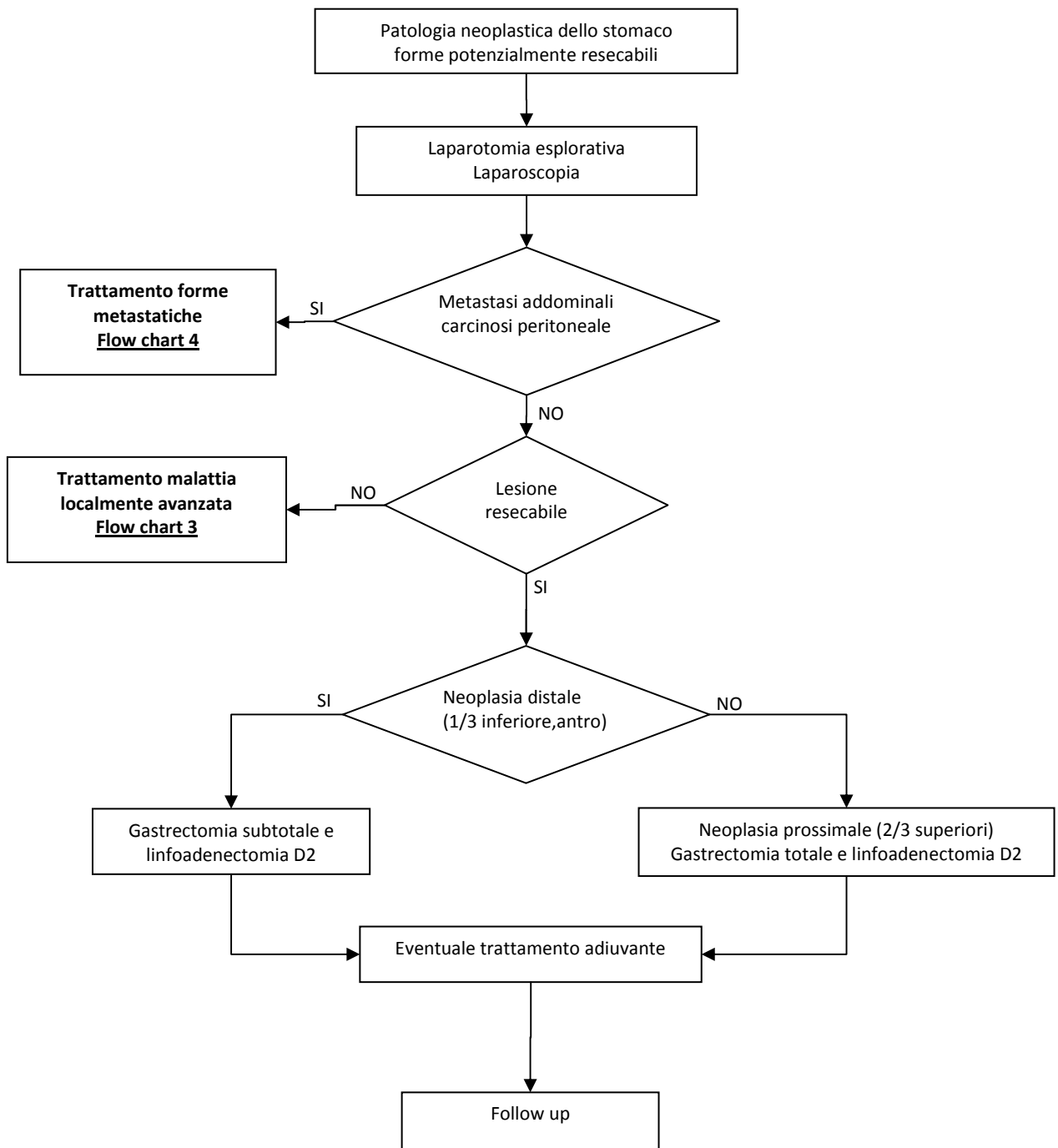
7.1 FLOW CHART

- ✓ FLOW CHART 1 - Gestione patologia neoplastica in elezione
- ✓ FLOW CHART 2 - Gestione della patologia neoplastica dello stomaco: forme potenzialmente resecabili
- ✓ FLOW CHART 3 - Gestione della patologia neoplastica dello stomaco: forme localmente avanzate
- ✓ FLOW CHART 4a - Gestione della patologia neoplastica dello stomaco: forme metastatiche
- ✓ FLOW CHART 4b - Gestione della patologia neoplastica dello stomaco: forme metastatiche

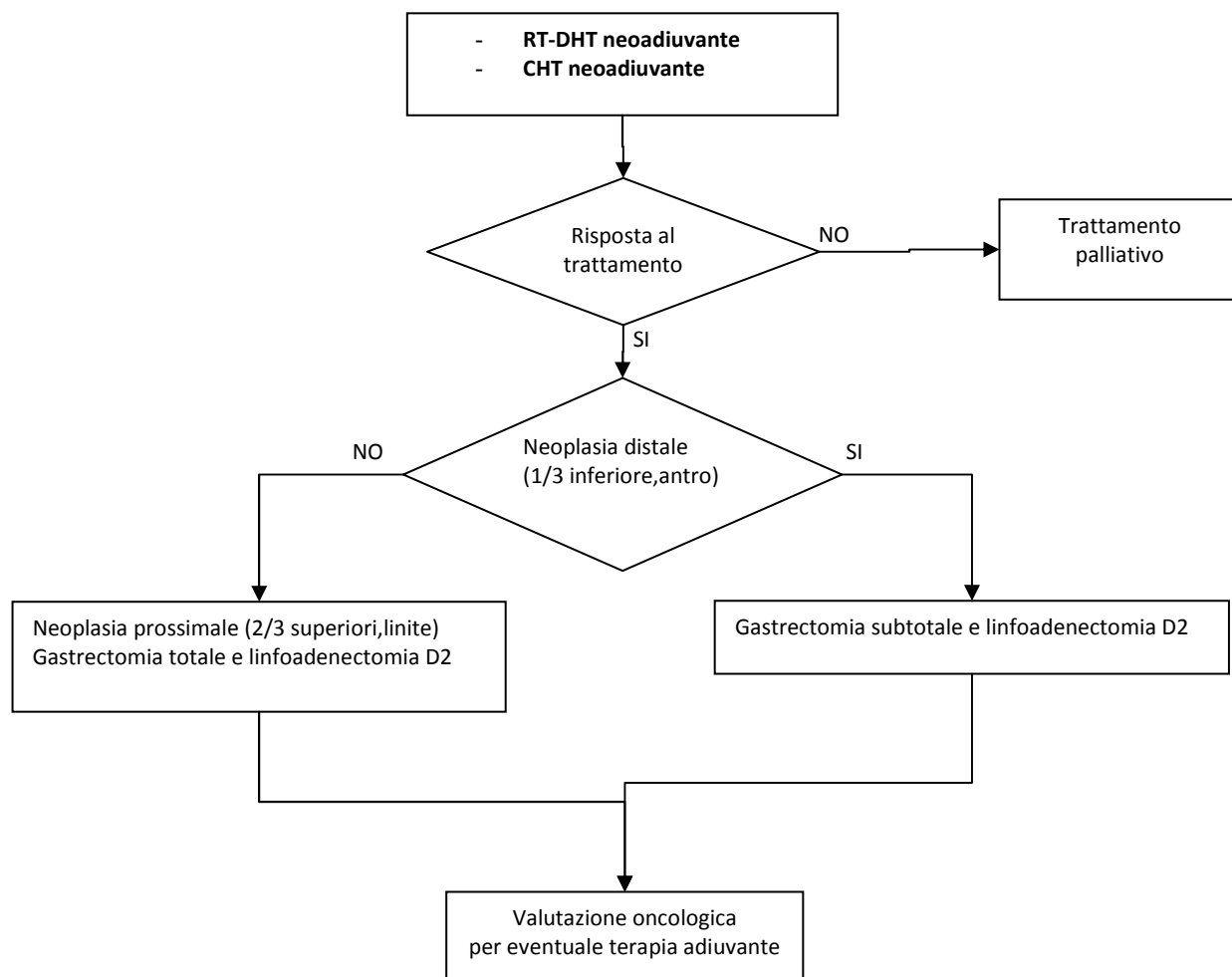
FLOW CHART 1
Gestione patologia neoplastica in elezione



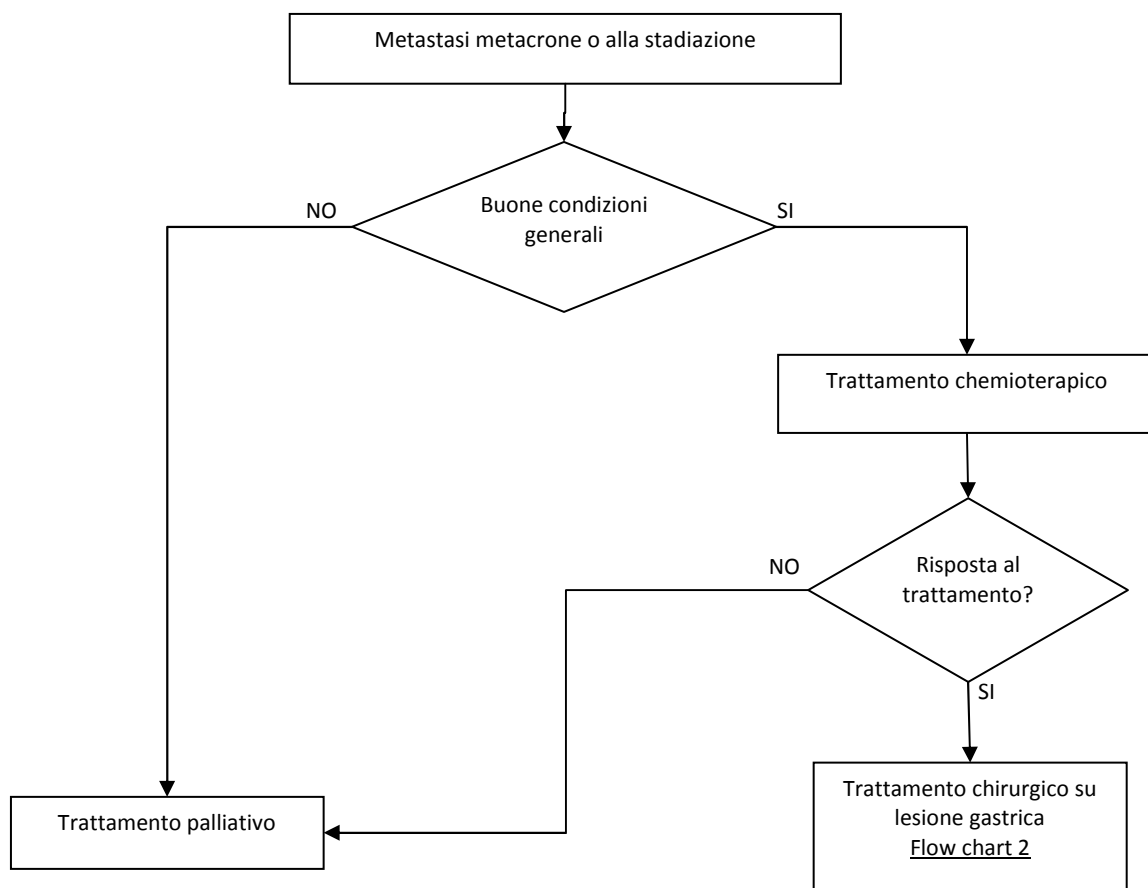
FLOW CHART 2
Gestione della patologia neoplastica dello stomaco :
forme potenzialmente resecabili



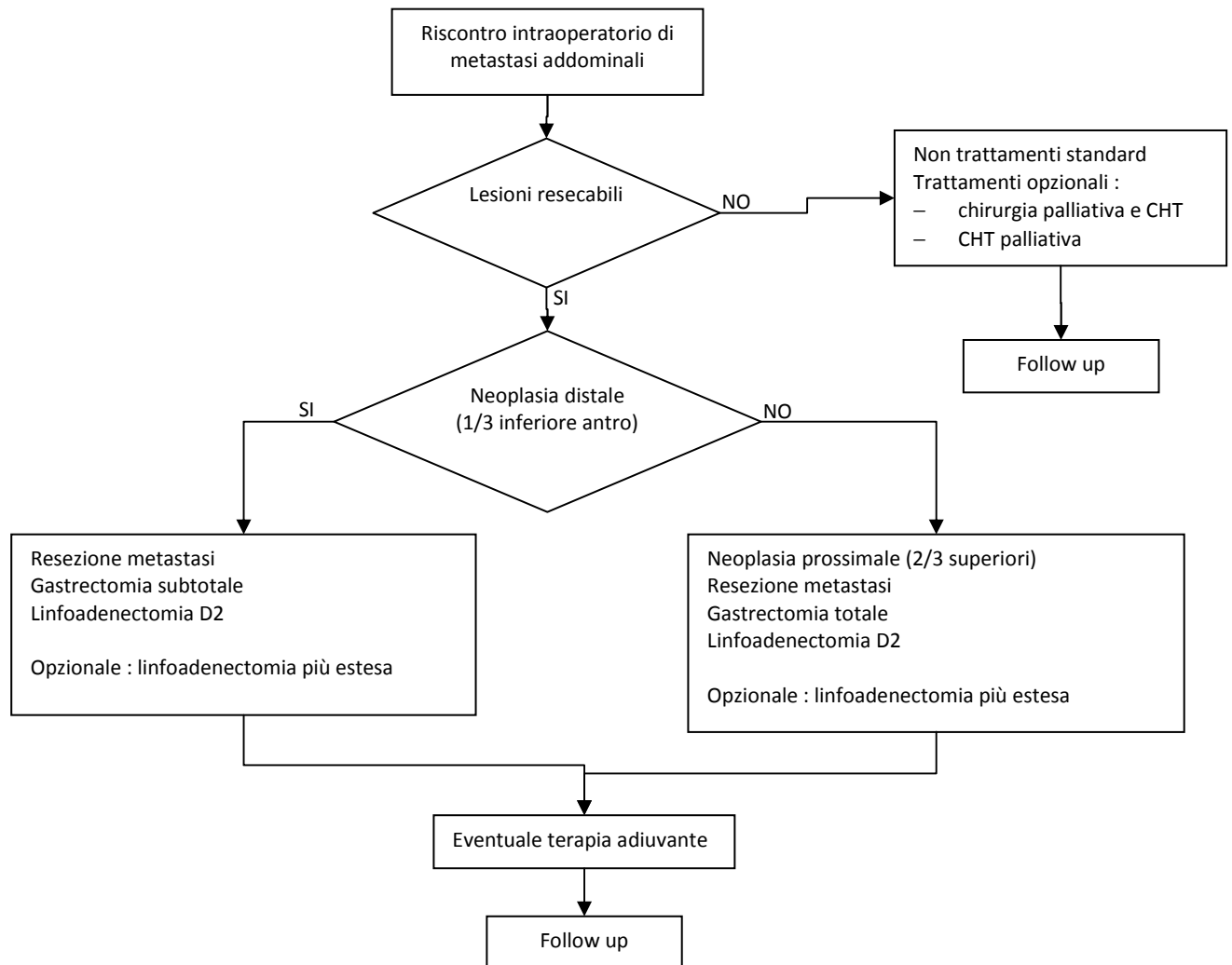
FLOW CHART 3
**Gestione della patologia neoplastica dello stomaco :
forme localmente avanzate**



FLOW CHART 4a
**Gestione della patologia neoplastica dello stomaco :
forme metastatiche**



FLOW CHART 4b
**Gestione della patologia neoplastica dello stomaco :
forme metastatiche**



7.2 DIAGNOSI

7.2.1 Criteri e modalità di ingresso

Il reclutamento dei pazienti avviene prevalentemente attraverso:

- Servizio di Endoscopia al quale afferiscono, inviati dai medici di medicina generale con impegnativa mutualistica;
- dal Dea con richiesta interna;
- dai reparti ospedalieri dove sono ricoverati;
- dalle case di cura e RSA ;
- dopo valutazione specialistica effettuata in regime di libera professione (intramoenia/extramoenia)

Tutti i pazienti con diagnosi endoscopica e istologica di neoplasia gastrica, di qualunque sede e/o grado di diffusione vengono inclusi nel percorso.

7.2.2 Presa in cura del paziente

Il trattamento della patologia oncologica viene eseguito presso le sedi ospedaliere ed ambulatoriali di Carmagnola, Moncalieri e Chieri, tenendo conto delle esigenze dei pazienti e dei familiari, della necessità della presenza di strutture specialistiche di diverso ordine e complessità in grado di affrontare le diverse comorbidità presenti o attese.

L'approccio terapeutico varia profondamente in base al grado di infiltrazione della malattia e potrà giovare di diverse opzioni a seconda della stadiazione clinica e delle indicazioni delle linee guida.

Nello specifico, in caso di importanti comorbidità, condizioni generali caratterizzate da fragilità, potranno essere attivate le normali procedure per il proseguo delle cure non di carattere chirurgiche presso altre sedi dopo opportuna valutazione del NOCC.

PERSONALE INFERMIERISTICO

Personale infermieristico del reparto

- Si occupa della prenotazione dell'intervento
- La compilazione di:
 - moduli inerenti il ricovero
- la prenotazione e l'effettuazione di:
 - esami pre operatori: RX Torace
 - ECG
 - Esami Ematici
 - Consulenza Anestesiologica ed eventuali esami di approfondimento a seguito di visita anestesiologica.

PERSONALE MEDICO

- Il chirurgo del GIC comunica la diagnosi, visita il paziente e propone il percorso terapeutico,
 - il medico illustra al paziente l'intervento chirurgico previsto ed i relativi vantaggi e svantaggi in base alle caratteristiche della neoplasia, all'istotipo, ed alle sue condizioni generali, al fine di giungere ad una decisione condivisa.
 - Redige la cartella clinica e compila le richieste degli esami di stadiazione
- Ad ogni paziente viene dedicata un'ora per la comunicazione e per la presa in carico.

Il paziente dovrà presentarsi per il ricovero presso la Struttura Ospedaliera nel giorno e ora indicate in fase di prericovero

7.2.3 Endoscopia

L'endoscopia del tratto digestivo superiore rappresenta oggi lo standard per la diagnosi di cancro gastrico, consentendo la visualizzazione della lesione mucosa e l'esecuzione di una biopsia per il riscontro istopatologico.

In tutti e tre gli ospedali si eseguono esami endoscopici su prenotazione sia per i pazienti ricoverati sia per i pazienti esterni. Le endoscopie sono eseguite da chirurghi e, presso l'ospedale di Moncalieri, da un internista. Quando necessario l'anestesista di guardia si rende disponibile.

7.2.3.1 Indicazioni

- sintomi a carico addome superiore che persistono nonostante tentativo terapeutico appropriato
- sintomi a carico dell'addome associati a sintomi di allarme (anoressia calo ponderale, anemia...) o in pazienti di età superiore a 45 anni
- emorragia digestiva
- disfagia o odinofagia
- sintomi da reflusso persistenti dopo terapia
- vomito persistente
- poliposi familiare
- postumi di lesioni da caustici

7.2.3.2 Fattori di rischio

- età > 55aa con picco ai 70 anni
- sesso maschile
- fumo (rischio aumentato del 50-60%)
- infezione da helicobacter pylori (puo' spiegare fino al 50% di tutti i nuovi casi di tumore gastrico)
- dieta ricca di conservanti, sale, prodotti di origine animale, dieta ad alto contenuto amidi, cibi sottoposti a affumicatura, salamoia ed essiccazione. Nitrosamine
- assunzione eccessiva di alcolici e superalcolici
- esposizione professionale a legno amianto nichel
- pregressa chirurgia gastrica resettiva (> billroth II)
- anemia perniciosa (difetto assorbimento vitamina B12)
- acloridria
- ulcera gastrica (degenera nel 10% dei casi)
- gastrite atrofica (associazione con tumore fino al 90%)
- Fattori ereditari : a). sindrome di Lynch (malattia a trasmissione autosomica dominante determinata dalla mutazione del gene dell'MMRs sistema di riparazione degli errori di appaiamento del DNA)
.b) polipi gastrici nell'ambito delle poliposi familiari (soprattutto se > 2cm)
- gruppo sanguigno A
- obesità

7.2.3.3 Tecnica ed assistenza infermieristica

Viene innanzitutto reperito accesso venoso con agocannula da parte del personale infermieristico del Servizio, quindi vengono monitorati pressione, frequenza cardiaca e saturazione dell'ossigeno mediante saturimetro digitale

Si pratica anestesia faringea mediante lidocaina spray e sedazione con diazepam ½-1 fiala ev e butilscolamina 1 fl ev

A paziente posizionato sul fianco sinistro si procede ad introduzione del fibroscopio fino alla seconda porzione duodenale

Al termine della procedura il paziente viene tenuto in osservazione per circa 30 minuti

In situazioni di maggior rischio ed in pazienti instabili in urgenza si richiede l'assistenza rianimatoria

7.2.3.4 Diagnosi istopatologica

L'esofagogastroduodenoscopia è considerata metodica molto ben tollerata e sicura, con complicanze praticamente assenti. La biopsia è parte integrante dell'esame, e risulta più accurata e agevole nei tumori

esofitici, dove sono sufficienti un prelievo alla base e uno all'apice della neoformazione, piuttosto che negli infiltranti nei quali sono necessarie biopsie multiple ripetute anche nello stesso punto. I prelievi dovrebbero essere da quattro a dieci poiché la possibilità di trovare un campione positivo aumenta con il numero delle biopsie stesse, fino a superare il 99% con dieci prelievi. Anche le dimensioni del morso della pinza sembrano influenzare l'accuratezza del prelievo.

E' possibile anche associare l'esame citologico con tecniche di lavaggio e spazzolamento.

L'endosonografia è una tecnica da eseguire non routinariamente, ma in casi selezionati.

E' potenzialmente in grado di dare informazioni sulle dimensioni, sede della neoplasia, diffusione locale, profondità di infiltrazione, coinvolgimento di organi vicini e la presenza di metastasi linfonodali nelle stazioni perigastriche con una accuratezza diagnostica tra il 70 e il 90% negli early gastric cancers .

7.2.4 Stadiazione radiologica

Lo scopo della stadiazione pre-operatoria è quello di pianificare il trattamento più opportuno. La stadiazione locale e delle eventuali lesioni a distanza viene effettuata mediante :

- EGDSopia per valutazione dimensioni e localizzazione della lesione con biopsie ed esame istologico;
- CEA e GICA : livelli pre e post operatori per predittività delle recidive;
- ECOGRAFIA ADDOMINALE : ha una bassa sensibilità per la diagnosi di metastasi epatiche ma essendo di basso costo viene utilizzata in alcuni centri per una valutazione preliminare;
- TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA SPIRALE DEL TORACE E DELL'ADDOME: è la valutazione di prima scelta per i parametri M ed N . Il principale criterio TAC per la diagnosi di metastasi linfonodali è quello volumetrico;
- ECOGRAFIA ENDOSCOPICA : si è rivelata utile nel determinare l'estensione distale e prossimale e il grado di infiltrazione del tumore e lo stadio T soprattutto nelle neoplasie prossimali;
- PET : può portare , grazie alla sua elevata specificità, ad una migliore definizione dello stadio in alcuni pazienti senza apparente diffusione metastatica con le metodiche radiologiche convenzionali. Riservata a casi selezionati. In particolare nei casi con mts epatiche dubbie o per la valutazione di recidive locali al follow up qualora la tac non sia dirimente Essa viene eseguita presso strutture esterne all'ASL accreditate e convenzionate;
- RISONANZA MAGNETICA : svolge un ruolo complementare alla TAC per la stadiazione del cancro gastrico. Pertanto è riservata a casi selezionati.

7.2.5 Comunicazione con paziente e famiglia

La carenza nella comunicazione fra gli operatori sanitari ed il paziente con la sua famiglia è un fattore riconosciuto e studiato da tempo.

Verosimilmente occorre sviluppare una sensibilità ed una competenza maggiore nella comunicazione tenendo conto dei successivi adattamenti agli insuccessi della terapia medica ed alla inevitabile progressione della malattia.

Risultano fondamentali i criteri di onestà, chiarezza, empatia disponibilità di tempo e continuità di relazione. Assai importante anche il flusso di informazioni trasversali fra le diverse équipe che interagiscono nella cura del malato.

Il coinvolgimento dei famigliari è determinante e deve tener conto del contesto sociale e culturale. Il risentimento negativo dei famigliari deve essere controllato mettendo a disposizione interventi psicologici e filosofico-spirituali a seconda dei loro costumi.

In caso di fragilità personali e/o famigliari le eventuali necessità di sostegno ai pazienti oncologici sono valutate o in occasione della presa in carico del paziente da parte del CAS aziendale o durante una qualsiasi delle afsi del percorso.

7.2.5 GIC

Al termine della stadiazione di patologia i singoli casi relativi ad ogni paziente vengono discussi in ambito collegiale ,alla presenza dei referenti chirurgico,oncologico e anatomo patologo , per la definizione della successiva strategia terapeutica e dell'iter di follow up.

Oltre al personale indicato in Delibera, a discrezione dei componenti del GIC, vengono consultati gli opportuni specialisti.

7.3 TRATTAMENTO CHIRURGICO

In ognuno dei tre ospedali dell'ASL vi è un reparto di Chirurgia generale. Tutti e tre fanno capo ad un'unica struttura complessa. La chirurgia gastrica elettiva e in urgenza è eseguita indifferentemente nei tre ospedali con l'eccezione per i pazienti necessitanti di terapia intensiva postoperatoria che non possono essere operati a Carmagnola, non dotata di reparto di Rianimazione.

L'accesso avviene attraverso gli ambulatori o l'endoscopia a cui il paziente aderisce con impegnativa mutualistica mediante prenotazione al CUP o con impegnativa multiproposta e prenotazione eseguita dal medico.

7.3.1 Accertamenti preoperatori

a. Accertamenti di stadiazione tumorale:

- Esofagogastroscofia con biopsie
- Ect addome
- TAC torace e addome quadrifasica con mdc
- PET-TC se esito dubbio alla Tac
- Ecoendoscopia qualora sia necessaria una migliore valutazione dell'estensione e grado di infiltrazione soprattutto nelle localizzazioni prossimali
- CEA e GICA

b. Accertamenti preoperatori per la valutazione del rischio operatorio

- anamnesi accurata
- ematochimici
- ECG
- Rx torace (solo se non eseguita Tac torace)
- Prove funzionalità respiratoria nei pazienti con BPCO, obesità grave o sottoposti a chirurgia resettiva polmonare
- Eventuali ulteriori accertamenti specialistici se richiesti dall'anestesista e/o in base a problematiche emerse dall'anamnesi (visita cardiologica, ecocardiogramma, visita pneumologica,...)

7.3.2 Valutazione nutrizionale preoperatoria

Una condizione di malnutrizione è presente, secondo recenti stime, nell'80% dei pazienti con neoplasie del tratto digestivo superiore

Se presente alla diagnosi tale condizione può compromettere la risposta e le difese immunitarie del paziente candidato all'intervento chirurgico che risulta maggiormente esposto al rischio di complicanze settiche con conseguente compromissione del risultato, prolungamento del recupero e della degenza ospedaliera, aumento della spesa sanitaria.

La valutazione nutrizionale routinaria del paziente in questa fase risulta particolarmente utile per prevenire o correggere la malnutrizione ed un eventuale calo ponderale

L'impiego abituale della nutrizione artificiale preoperatoria nella chirurgia elettiva non è indicato ma potrebbe essere efficace nei pazienti con malnutrizione severa con la somministrazione enterale (parenterale solo se la via enterale non è accessibile).

Le recenti linee guida ESPEN raccomandano per i pazienti neoplastici da sottoporre a chirurgia maggiore dell'addome una nutrizione enterale preoperatoria con immunonutrienti per una durata di almeno 5-7 giorni. Tale pratica consentirebbe una diminuzione della morbidità e lunghezza della degenza ospedaliera ma non della mortalità. Sebbene poi il digiuno preoperatorio sia ancora una pratica standard esso non pare supportato da evidenza: è stato osservato che l'introduzione di una bevanda ricca in carboidrati due ore prima dell'intervento permetterebbe una riduzione del catabolismo proteico post operatorio.

7.3.3 Profilassi antibiotica

Per interventi in elezione il protocollo aziendale prevede l'impiego della cefazolina quale antibiotico di scelta in short therapy (allegato)

7.3.4 Profilassi antitromboembolica

Nei pazienti con neoplasia dello stomaco la profilassi antitromboembolica viene eseguita sempre con EBPM sottocute a partire dalla sera precedente l'intervento. I dosaggi e la durata del trattamento sono indicati dal protocollo di trombo profilassi perioperatoria aziendale.

L'eventuale sospensione di TAO/antiaggreganti e relativa sostituzione con EBPM avviene secondo le linee guida cardiologiche

Negli interventi in urgenza non differibile si utilizza l'arixtra 12 ore dopo l'intervento e successivamente ogni 24 ore: tale farmaco è infatti l'unico per cui è riportata una protezione adeguata anche in assenza di una somministrazione preoperatoria.

7.3.5 Procedure Infermieristiche in sala operatoria

All'arrivo al rullo passa malati della sala operatoria il paziente viene identificato e la sua cartella clinica viene consegnata agli infermieri di sala. Il paziente viene informato delle procedure preliminari a cui sarà sottoposto (posizionamento sul lettino operatorio, reperimento accesso venoso, posizionamento cateterino peridurale, posizionamento elettrodi per ecg e saturimetro, trattamento con ossigeno e successivamente con gas anestetici) mentre viene compilata la check list di sala operatoria

Dopo l'induzione della narcosi, vengono posizionati il catetere vescicale, il SNG, il CVC se necessario e il tappeto riscaldatore su torace e braccia del paziente. Durante l'intervento viene compilata una lista del materiale fornito alla strumentista, con particolare attenzione a garze, telini, batuffoli, (tutti con filo radiopaco) aghi da sutura, aghi cavi, bisturi, cannule da aspirazione, drenaggi. La lista del materiale fornito sul campo e reso agli infermieri di sala viene controllata e firmata dallo strumentista e dall'infermiere di sala a fine intervento.

Vengono inoltre elencati su apposito registro tutti i pezzi operatori asportati durante gli interventi corredati dei dati del paziente. Nello stesso registro viene annotata la consegna al personale incaricato del trasporto presso l'anatomia patologica. Per gli interventi in laparoscopia il personale di sala operatoria provvede anche alla registrazione (VHS o DVD) dell'intervento, che viene conservata fino alla dimissione del paziente.

7.3.6 Tecnica chirurgica

L'approccio chirurgico dipende in primo luogo dal grado di estensione del tumore. Si distingue il Ca gastrico avanzato, definendosi così il tumore che sconfina nella parete gastrica oltre la sottomucosa e l'early gastric cancer confinato alla mucosa o alla sottomucosa indipendentemente dalla presenza o assenza di metastasi linfonodali.

Ca gastrico avanzato

SEDE NEOPLASIA	INTERVENTO
Ca della metà o 2/3 distali dello stomaco	Gastrectomia subtotale + anastomosi gastrodigiunale secondo Roux (risultati terapeutici sovrapponibili alla gastrectomia totale purché margini di resezione adeguati: 4 cm dal margine macroscopico della lesione se Ca di tipo intestinale 5 cm negli altri casi). Quando ci sono dubbi sul margine di resezione prossimale (gastrico) o distale (pilorico) è indicato un esame istologico estemporaneo al congelatore della trancia.
Ca del 1/3 prossimale dello stomaco (o di tutto il viscere)	Gastrectomia totale + anastomosi esofago digiunale secondo Roux (congelatore su 1 margine di resezione esofageo).
Ca sottocardiale (rientrano in questa categoria i tumori cardiaci del III tipo di Siewert cioè gli adenocarcinomi gastrici situati da 2-5 cm sotto la giunzione esofago gastrica)	Tumori cardiaci III tipo di Siewert: Gastrectomia totale allargata con resezione trans iatale dell'esofago distale (nelle forme molto circoscritte e non infiltranti o nei pazienti ad alto rischio si può eseguire una resezione limitata esofago gastrica per via addominale. Per le forme che infiltrano l'esofago per più di 1-2 cm, ma non si tratta più di tumori del III tipo di Siewert è invece necessario un approccio toracotomico destro).

Estensione della dissezione linfonodale

La classificazione dei linfonodi sede di drenaggio dello stomaco è eterogenea. La più precisa ed analitica è quella della Japanese Research Society for Gastric Cancer che suddivide il drenaggio linfatico in base alla sede di origine del tumore dello stomaco suddiviso in tre parti: superiore, medio e inferiore. Gli autori giapponesi hanno inoltre classificato l'estensione della linfadenectomia in D1, D2 e D3 in rapporto alle stazioni linfonodali asportate. Il TNM del 1987 faceva invece riferimento alla distanza tra il tumore principale e i linfonodi. Nella edizione TNM del 2010 si enfatizzava soprattutto il numero totale dei linfonodi metastatici suddividendoli in quattro categorie: N1= 1-2, N2= 3-6, N3a = 7-15 e N3b = >15.

La disparità delle classificazioni adottate ha reso difficile ogni comparazione dei risultati relativi ai vantaggi della linfadenectomia. Il problema del confronto tra i vari studi è stato in parte superato partendo dal presupposto che in una linfadenectomia D1 vengono asportati tra i 15 e i 18 linfonodi mentre in una dissezione D2 ne vengono asportati tra i 31 e i 35. In tal modo si possono distinguere una linfadenectomia standard che deve comprendere almeno 15 linfonodi (numero sufficiente secondo il TNM a consentire una stazione adeguata e corrispondente ad una D1) e una linfadenectomia allargata che deve comprendere almeno 20-25 linfonodi (numero che consente secondo il TNM una migliore diagnosi anche dell'N3 e che in molti studi retrospettivi europei si accompagna ad una migliore sopravvivenza). La linfadenectomia allargata che comprende l'asportazione dei linfonodi perigastrici, lungo i grandi vasi e lungo i primi centimetri dell'arteria splenica, per evitare la confusione con la classificazione giapponese e l'inevitabile riferimento topografico viene anche definita linfadenectomia over-D1.

Dai vari studi condotti si evince che la linfadenectomia ottimale è rappresentata dalla D2 (over D1) e deve comprendere almeno 16 linfonodi. La linfadenectomia più estesa non offre significativi vantaggi terapeutici.

Splenectomia

La splenectomia di principio va riservata ai casi in cui ci sia interessamento dei linfonodi dell'ilo splenico o dell'arteria splenica o un'invasione per contiguità della milza. Nelle neoplasie T4 della grande curva gastrica in cui l'incidenza di mts ai linfonodi dell'ilo splenico raggiunge il 25-30% una splenectomia di principio può essere indicata, anche se non esistono studi che ne evidenzino il vantaggio in termini di sopravvivenza e di intervallo libero da malattia.

Laparoscopia

La resezione gastrica laparoscopica trova indicazione soprattutto nell'early gastric cancer a sede distale. Recenti meta-analisi hanno evidenziato, infatti, che per l'early gastric cancer, la gastrectomia subtotale distale laparoscopica consente, nel rispetto dei principi di chirurgia oncologica, di ottenere risultati sovrapponibili in termini di morbidità, sopravvivenza e intervallo libero da malattia rispetto alla tecnica open. Resta ancora da definire se analoghi risultati si possano ottenere per le localizzazioni prossimali e nelle forme avanzate. I risultati favorevoli della laparoscopia sono influenzati dall'esperienza dell'operatore (in uno studio coreano la curva media di apprendimento è stata valutata di 42 casi); pertanto le resezioni laparoscopiche dovrebbero essere effettuate solo in centri ad alto volume di attività.

Citologia e lavaggio peritoneale

L'esame citologico su liquido di lavaggio peritoneale è un'indagine intraoperatoria di semplice esecuzione: all'apertura della cavità addominale si irriga con circa 200 cc di soluzione fisiologica la regione sottomesocolica, favorendo con la mano delicatamente la dispersione tra i visceri del liquido che viene quindi raccolto in corrispondenza del cavo del Douglas. Tale lavaggio va eseguito prima di qualunque altra manovra chirurgica. La positività o negatività della citologia peritoneale consente al chirurgo di modificare la strategia terapeutica per quanto riguarda l'estensione della resezione (se citologia positiva interventi meno demolitivi e linfadenectomia solo D1). È oggetto di ricerca la possibilità di trattare questi pazienti con chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC).

Carcinosi peritoneale

La chirurgia citoreducente e la chemioterapia ipertermia intraperitoneale (HIPEC) sono le metodiche proposte per il trattamento della carcinosi peritoneale. I vantaggi teorici della HIPEC sono rappresentati dalla possibilità di somministrare elevate quantità di chemioterapici all'interno della cavità addominale riducendo la tossicità sistemica del farmaco, migliorare la chemio-sensibilità delle cellule neoplastiche e

facilitare la penetrazione in profondità dei farmaci citotossici nei tessuti .Tuttavia l'efficacia della HIPEC associata alla citoriduzione nella carcinosi peritoneale deve essere confermata da trial clinici condotti su numero elevato di pazienti e non può al momento essere proposta al di fuori di studi clinici controllati.

Interventi allargati

Il 15-20% dei tumori gastrici avanzati,al momento della diagnosi ,si presenta come una neoplasia che supera la sierosa ed infiltra gli organi contigui In questi casi può essere presa in considerazione una chirurgia allargata integrata da un trattamento medico chemioterapico perioperatorio.Quest'ultimo risulterebbe efficace nell'indurre un downstaging della neoplasia localmente avanzata consentendo di realizzare un numero maggiore di interventi R0 Questi risultati hanno ridotto l'indicazione a interventi allargati immediati nei tumori T4 riservandoli a casi molto selezionati

Una resezione allargata è proponibile in assenza di mts epatiche e peritoneali e comunque quando sembra realizzabile una resezione R0.Nei tumori T4 con sede al terzo medio e superiore è frequente la necessità della splenectomia per il frequente interessamento dei linfonodi dell'ilo splenico,per l'infiltrazione diretta o per il frequente interessamento pancreatico che comporta la necessità di una splenopancreasectomia distale Quando vi sia infiltrazione del pancreas distale è necessaria l'esplorazione della regione paraortica laterale sinistra e,in presenza di linfadenopatie dubbie in questa sede,è proposta da alcuni autori la surrenalectomia sinistra. Le resezioni di mesocolon,colon trasverso,segmenti di sinistra del fegato e del diaframma sono indicate qualora vi sia infiltrazione per contiguità di tali strutture

Chirurgia palliativa

Per palliazione chirurgica si intende una procedura operatoria finalizzata ad alleviare/abolire una sintomatologia importante del paziente o a migliorare la qualità di vita ,senza pretese curative

E' ipotizzabile in due diverse eventualità : in pazienti non passibili di intervento R0 che si presentano con una sintomatologia (conclamata o meno) ed in pazienti riscontrati non resecabili durante la laparotomia.

-Qualora si verificassero complicanze maggiori come sanguinamento,perforazione od occlusione del viscere non controllabili in endoscopia si imporrà un'esplorazione chirurgica.

-In tutti gli altri casi è dimostrato che l'intervento chirurgico diminuisce la sopravvivenza del paziente sia per le complicanze sia per la progressione della malattia dovuta all'immunosoppressione post-operatoria .

Ciò nonostante la resezione chirurgica,se attuabile, rimane il trattamento migliore per l'ostruzione duodenale o per la stenosi di anastomosi chirurgica consentendo un miglior controllo dei sanguinamenti e delle future recidive di ostruzione.

Qualora per motivi di infiltrazione locale non fosse possibile la resezione dello stomaco l'alternativa chirurgica è la gastro-entero anastomosi tanto più agevole quanto più il tumore risulta distale.

Un'alternativa alla gastro-entero -anastomosi chirurgica è possibile in casi selezionati posizionando una protesi endoscopica in sede duodenale o cardiale.

In altri casi selezionati è possibile il controllo di emorragia gastrica mediante chemioembolizzazione selettiva durante arteriografia.

Infine in presenza di carcinosi peritoneale il trattamento chirurgico va considerato in casi estremi di crisi occlusive subentranti anche a digiuno ed in una fase non terminale della malattia . Tale chirurgia secondo il Consenso dell'European Association for Palliative Care non è praticabile dopo altri interventi per occlusione , presenza di masse dure ,fisse o multiple ed in ultimo congelamento delle anse senza la loro dilatazione alla Rx addome diretto.

7.3.6.1 Atto operatorio

L'atto operatorio contiene,oltre ai dati identificativi del paziente e dell'intera équipe operatoria ,la diagnosi completa

Si riportano l'esito dell'esplorazione addominale ,la descrizione della neoplasia e dell'eventuale metastatizzazione per continuità ,per contiguità e a distanza .Dopo descrizione delle fasi demolitiva e ricostruttiva ,viene infine riportata la presenza di CV ,SNG,drenaggi ,cateterino peridurale

Nel dettaglio le voci da riportare nell'atto operatorio che potranno essere utile per qualsiasi rivalutazione successiva chirurgica o oncologica sono le seguenti

- ascite
- carcinosi peritoneale
- citologico su lavaggio peritoneale

- mts epatiche
- dimensioni della neoplasia primitiva
- neoplasia adesa a strutture circostanti o mobile
- infiltrazione di organi vicini (milza, pancreas, fegato, diaframma, mesocolon, colon)
- linfonodi palpabili
- livello resezione prossimale e distale
- eventuali resezioni di organi infiltrati associate
- eventuali biopsie di nodi carcinosi peritoneale
- eventuali biopsie o metastasectomie epatiche
- eventuale esito di istologico estemporaneo al congelatore eseguito
- tecnica e tipo di anastomosi eseguita (eventuali suturatrici meccaniche utilizzate)
- eventuale persistenza di tessuto neoplastico non asportabile

7.3.7 Controllo del dolore

Nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore in elezione ed urgenza quando possibile, previa informazione e consenso del paziente, viene posizionato un cateterino peridurale per analgesia nello spazio T10-T11

Tale accesso viene poi collegato ad elastomero contenente 400mg naropina e oppiacei a seconda della tipologia e dell'età del paziente per 60 ore a 5 ml/h. Tale elastomero, in caso di persistenza della sintomatologia algica oltre i due giorni può essere ricaricato per ulteriori due giorni. Si specifica che tale tipo di analgesia controlla il dolore, senza abolire la reazione peritoneale di difesa nel caso di complicanze postoperatorie, mantenendo pertanto significativo l'esame obiettivo addominale.

In associazione è previsto l'impiego di analgesici per via endovenosa come il paracetamolo o Fans e antiemetici

Se sussistono controindicazioni alla analgesia peridurale (coagulopatie, malattie neurologiche, lesioni colonna ...) l'analgesia viene eseguita unicamente per via endovenosa con l'impiego di elastomero (Fans, oppiacei) e somministrazioni di paracetamolo a orario

In cartella è allegata una scheda valutazione del dolore e dei parametri vitali

7.3.8 Idratazione e nutrizione postoperatoria

I pazienti in buono stato nutrizionale operati in elezione necessitano nelle prime 48 ore di terapia idratante fornita tramite utilizzo di sacche PERI 2000 a contenuto bilanciato di elettroliti e con glucosio al 2,75%. Tale concentrazione di glucosio viene ben tollerata abitualmente anche dai pazienti con intolleranza glicidica o con DMNID in trattamento con ipoglicemizzanti orali. Dalla terza giornata post operatoria l'apporto nutrizionale viene incrementato sostituendo alle sacche PERI 2000 le sacche Periven da 1440 ml che contengono glucosio all'11%, aminoacidi, elettroliti e intralipid al 20% con un potere calorico complessivo di 1000 Kcal

E' previsto un maggior apporto calorico complessivo giornaliero qualora il paziente fosse gravemente denutrito per neoplasia avanzata e/o stenotica soprattutto se operato in urgenza. Per tutti i pazienti durante la somministrazione di NPT è previsto il controllo glicemico seriato nelle 24 ore. (eventuale somministrazione insulinica secondo necessità).

7.3.9 Fast –Track (protocollo ERAS)

Un approccio multimodale alle cure mirante ad un miglior recupero funzionale, a ridurre le complicanze e la durata della degenza dopo interventi di chirurgia maggiore addominale è stato proposto inizialmente da H. Kehlet la cui attenzione si era focalizzata sulla gestione nel post operatorio del dolore, della funzione intestinale e della mobilizzazione al fine di una dimissione precoce.

Tale approccio comprende l'impiego dell'analgesia peridurale per prevenire l'ileo postoperatorio, controllare il dolore e prevenire lunghi periodi di digiuno e immobilizzazione. La priorità è ristabilire precocemente la funzione gastrointestinale e prevenire lo sviluppo della risposta metabolica al danno mantenendo un adeguato bilancio azotato mediante l'impiego combinato dell'analgesia epidurale e della nutrizione enterale precoce

E' ancora pratica comune mantenere l'intestino a riposo durante la fase precoce post operatoria praticando una nutrizione parenterale.

La precoce nutrizione orale che si è rivelata efficace come parte di un protocollo di riabilitazione post operatoria nella chirurgia del colon retto,ginecologica,urologica e vascolare ,non è ancora praticata routinariamente dopo chirurgia gastrointestinale per il timore di deiscenze dell'anastomosi e di ileo postoperatorio .

Nell'ambito del Fast track è prevista inoltre la rimozione del CV in 1° giornata,dei drenaggi in terza giornata e l'esecuzione di rx transito con gastrographin in 6 giornata con successiva rimozione del SNG e rialimentazione graduale.

Contestualmente si inizia la mobilitazione attiva del paziente con assistenza a circa 24 ore dall'intervento .Al domicilio l'assistenza viene proseguita dall'MMG con visite periodiche ed eventuali ematochimici al domicilio per la diagnosi precoce di possibili complicanze .I chirurghi ospedalieri devono lasciare un numero di telefono a cui siano sempre contattabili (nel nostro caso il DEA chirurgia) per consigli telefonici,o per organizzare la rivalutazione clinica o strumentale urgente del paziente.

Tali procedure di fast- track sono applicabili in pazienti selezionati secondo le condizioni generali ,le comorbidità,lo stadio della neoplasia e la disponibilità e la formazione dell'MMG a seguire in modo ravvicinato il paziente dopo la dimissione,disponibilità che comporta un aumento del carico di lavoro .Tali requisiti costituiscono purtroppo delle limitazioni importanti relativamente alla nostra casistica,poiché i pazienti sono spesso anziani e con comorbidità importanti.La percentuale di neoplasie avanzate è tutt'ora prevalente rispetto alle forme iniziali.

L'applicazione del Fast-Track comporta per il paziente una piu' rapida ripresa delle regolari attività di relazione e lavorative ed una minor esposizione ad infezioni nosocomiali.

7.4 ANATOMIA PATOLOGICA

All'anatomia patologica dell'ospedale di Moncalieri afferiscono tutti gli esami istologici e citologici dei tre ospedali sia sulle biopsie che sui pezzi operatori

In orario diurno è inoltre possibile inviare campioni per l'esame estemporaneo al congelatore.

I carcinomi dello stomaco che originano nella parte distale (antro e corpo) presentano caratteristiche differenti rispetto alle neoplasie della regione cardiale e della giunzione gastro-esofagea

7.4.1 Aspetti macroscopici del Carcinoma gastrico

Nella descrizione macroscopica occorre registrare :

- tipo chirurgico di resezione
- diametro massimo neoplasia
- distanza dai margini di exeresi
- sede della neoplasia
- aspetti macroscopici che differiscono per il ca gastrico in fase iniziale rispetto a quello in fase avanzata

7.4.2 Early gastric cancer

E' il carcinoma confinato alla mucosa o che infiltra la sottomucosa indipendentemente dalla presenza di mts linfonodali.

Classificazione della Japanese gastroenterological Endoscopic Society

TIPO	DEFINIZIONE	ASPETTO MACROSCOPICO
I	Protrudente	Lesione polipoide vegetante
IIa	Superficiale rilevato	Lesione piatta spessore <0,5cm
IIb	Superficiale piatto	Lesione senza rilievo mucosa
IIc	Superficiale depresso	Lesione ulcera-like la cui base è neoplastica
III	ulcerato	Lesione ulcerata ,neoplasia limitata dai bordi dell'ulcerazione

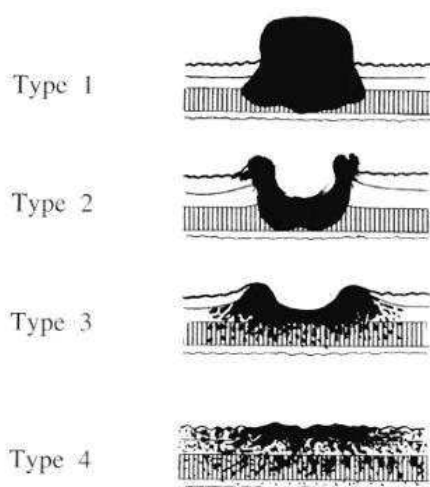
Classificazione di Kodama che considera aspetti micro e macroscopici

	TIPO EGC		
--	----------	--	--

	Small mucosal ($\leq 4\text{cm}$) ----- Super ($> 4\text{ cm}$)	PEN A	PEN B
Invasione sottomucosa	Assente / lieve	Profonda	Profonda
Modalità crescita	“	Espansivo	Infiltrante
Muscularis mucosae “	Distrutta	Fenestrata	
Tipo istologico	Intestinale/diffuso	Intestinale	Diffusa
Invasione venosa	No	Frequente	No
Metastasi linfonodali	Rare	Frequenti	Rare
Metastasi epatiche	No	Entro 3 anni	No

7.4.3 Carcinoma avanzato

L'aspetto macroscopico viene definito secondo la classificazione di Bormann che prevede lesioni polipoidi (tipo I), fungiformi (tipo II), ulcerate (tipo III) e estesamente infiltrative (tipo IV)



7.4.4 Aspetti microscopici

I criteri minimi per un adeguato esame istologico sono:

- Massima invasione tumorale attraverso la parete gastrica (pT stage)
- Tipo istologico
- Grading (differenziazione istologica della neoplasia)
- Stato dei margini di exeresi chirurgica (prossimale, distale, circonferenziale)
- Documentazione dello stato linfonodale (pN stage)
- Evidenza di invasione vascolare / linfatica e perineurale

7.4.5 Classificazione istologica del carcinoma gastrico

Le classificazioni maggiormente utilizzate sono :

- La classificazione WHO che si basa sul riconoscimento del tipo istologico prevalente .
- **La classificazione di Lauren** che distingue due tipi principali di carcinoma : tipo “intestinale” e tipo “diffuso”

Classificazione WHO:

<u>Adenocarcinoma</u>	<u>Carcinoma squamoso</u>	<u>Carcinoma indifferenziato</u>
papillare tubulare mucinoso anello con castone misto		

adenosquamoso midollare epatoide		
--	--	--

7.4.6 Grading

Il grado di differenziazione del tumore è considerato come fattore prognostico indipendente .

Viene proposto il classico sistema a tre gradi :

- ben differenziato
- moderatamente differenziato
- poco differenziato o indifferenziato

7.4.7 Invasione vascolare,linfatica e perineurale

Varie analisi hanno dimostrato che nel carcinoma gastrico queste invasioni determinano una peggiore prognosi

7.4.8 Definizione immunoistochimica HER-2

Tale definizione è stata introdotta dopo l'approvazione dell'utilizzo di Trastuzumab

7.4.9 Sezioni al congelatore

Viene comunemente usato per determinare la natura di piccole lesioni epatiche o di noduli peritoneali e/o omentali sospetti per metastasi. Viene inoltre utilizzato per valutare l'infiltrazione dei margini di sezione

7.4.10 Linfonodi regionali

Il numero minimo per poter stadare un carcinoma pN0 è considerato di 10 linfonodi, mentre per un pN1-pN3 è richiesto l'esame di almeno 20 linfonodi.

7.4.11 Margini di sezione

La distanza di un millimetro o meno della neoplasia da un margine (misurato microscopicamente) definisce il coinvolgimento del margine stesso

7.4.12 Referto

Il referto anatomopatologico deve descrivere:

- tipo istologico (WHO e classificazione di Lauren)
- grado istologico (secondo WHO)
- massima infiltrazione tumorale della parete
- invasione vasculo-linfatica
- stato dei margini
- numero di linfonodi totali e numero di metastasi linfonodali
- stadiazione secondo TNM

7.4.13 Stadiazione patologica pTNM

Tumore primitivo

- TX: Il tumore primitivo non può essere definito
- T0: Nessuna evidenza del tumore primitivo
- Tis: Carcinoma in situ (tumore così piccolo da non essere ancora in grado di diffondersi ai linfonodi né tantomeno a organi distanti): tumore intraepiteliale senza invasione della lamina propria
- T1: Il tumore invade la lamina propria o la sottomucosa
- T2: Il tumore invade la muscolare propria o la sottosierosa
 - T2a Il tumore invade la muscolare propria
 - T2b Il tumore invade la sottosierosa
- T3: Il tumore infiltra la sierosa (peritoneo viscerale) senza invasione delle strutture adiacenti
- T4: Il tumore invade direttamente le cellule adiacenti

Linfonodi regionali

- 1) NX: I linfonodi vicini al tumore non possono essere valutabili

- 2) N0: Linfonodi vicini al tumore sono liberi da metastasi
- 3) N1: Da 1 a 6 metastasi dei linfonodi adiacenti al tumore
- 4) N2: Da 7 a 15 metastasi dei linfonodi adiacenti al tumore
- 5) N3: Oltre 15 metastasi dei linfonodi vicini al tumore

Metastasi a distanza

- MX: Non è possibile determinare la presenza di metastasi a distanza
- M0: Metastasi a distanza assenti
- M1: Metastasi a distanza presenti

7.4.14 Caratteristiche patologiche aggiuntive

- metaplasia intestinale
- displasia
- gastrite
- Helicobacter pylori

7.5 ONCOLOGIA

7.5.1 Chemioterapia neoadiuvante

È indicata nella neoplasia gastrica localmente avanzata per estesa invasione linfonodale o per infiltrazione di strutture anatomiche contigue al viscere gastrico (T4) come ad esempio il pancreas, il colon trasverso ed il lobo epatico sinistro. Inoltre una neoplasia gastrica localmente avanzata è caratterizzata dalla presenza di una carcinosi perigastrica (infiltrazione del piccolo e del grande omento) e dell'interessamento dello strato sieroso del viscere gastrico che comporta un'elevata frequenza di recidive a livello della cavità peritoneale vanificando i risultati di una chirurgia di exeresi estesa sul versante linfonodale.

Il trattamento neoadiuvante ha come obiettivo il raggiungimento di uno "downsizing" (riduzione delle dimensioni della neoplasia) e di uno "downstaging" (riduzione dello stadio della lesione tumorale).

7.5.2 Radioterapia neoadiuvante

La radioterapia preoperatoria presenta il vantaggio di agire su tessuti con adeguata ossigenazione; è possibile inoltre impiegare campi di radioterapia di minore estensione, con risparmio dei tessuti sani limitrofi e conseguente minore tossicità. Essa è stata testata principalmente per le neoplasie cardiacali. Una revisione sistematica della letteratura e meta-analisi ha rilevato un incremento significativo della sopravvivenza a 5 anni con l'impiego della radioterapia nelle forme gastriche resecabili. (Valentini 2009)

7.5.3 Radiochemioterapia neoadiuvante

L'associazione di radio-chemioterapia neoadiuvante presenta un'eccellente tolleranza al trattamento, una percentuale di interventi chirurgici radicali analoga a quelle conseguibile con la sola chemioterapia primaria, ma con un tasso di remissioni patologiche complete superiore, compreso tra l'11% ed il 26% (Ajani 2004-2006)

Nel caso di lesioni secondarie epatiche il paziente viene valutato dai chirurghi e dagli oncologi di un centro di chirurgia epatica.

Se le metastasi sono poche, di piccole dimensioni e collocate in posizioni favorevoli si opterà per l'asportazione chirurgica sincrona all'asportazione della lesione primitiva presso il centro di chirurgia epato-biliare di riferimento.

Se non ci sono indicazioni alla chirurgia si possono valutare le possibilità di fare ricorso alle ablazioni sotto guida radiologica presso centri specializzati : laser-terapia o ablazione a radiofrequenza. Si potrà inoltre valutare l'indicazione a chemioterapia locoregionale mediante l'infusione in arteria epatica o eventuale chemioterapia o radio chemioterapia neoadiuvante.

7.5.4 Chemioterapia peri-operatoria

Nei pazienti con tumore gastrico ed interessamento linfonodale alle indagini di stadiazione può essere considerata una chemioterapia peri-operatoria. Due studi randomizzati (MAGIC e FNLCC/FFC) hanno valutato l'efficacia della chemioterapia somministrata prima e dopo la chirurgia rispetto alla sola chirurgia. In ambedue gli studi lo schema terapeutico prevedeva una combinazione di fluorouracile e derivati del

cisplatino. La chemioterapia somministrata in fase perioperatoria migliora significativamente la probabilità di sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia

7.5.5 Chemioterapia adiuvante

La chemioterapia adiuvante nel carcinoma gastrico operato radicalmente determina una riduzione relativa della mortalità a 5 anni del 18%. In altre parole l'incremento assoluto di probabilità di sopravvivenza a cinque anni passa dal 49.5% al 53%. (GASTRIC). Tali risultati non hanno, però, permesso di definire il regime ottimale, sebbene un significativo beneficio sia ottenuto impiegando regimi con chemioterapia principalmente contenenti fluorouracile.

7.5.6 Radioterapia adiuvante

La maggioranza degli studi randomizzati che hanno testato il ruolo della radioterapia postoperatoria non associata a chemioterapia non ha dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza.

7.5.7 Radiochemioterapia adiuvante

Il trattamento combinato con radioterapia e chemioterapia di sensibilizzazione con fluorouracile è stato confrontato alla sola chemioterapia adiuvante oppure rispetto alla sola chirurgia. Uno studio randomizzato pubblicato nel 2001 (INT 0116) ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza per i pazienti trattati con radio-chemioterapia post operatoria rispetto alla sola chirurgia. Un recente aggiornamento dello studio a più di 10 anni ha confermato un forte beneficio con l'uso della radio-chemioterapia post operatoria negli stadi avanzati. Sulla base di queste evidenze, la radio-chemioterapia adiuvante rappresenta attualmente lo standard terapeutico negli Stati Uniti.

7.5.8 Trattamento della malattia avanzata e delle recidive

La chemioterapia rappresenta l'opzione terapeutica di riferimento per i pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile e per i pazienti con malattia in fase metastatica. Gli obiettivi del trattamento sono essenzialmente rappresentati dal prolungamento della sopravvivenza, dalla palliazione dei sintomi e dal miglioramento della qualità di vita. La chemioterapia si è dimostrata superiore alla sola terapia di supporto nel migliorare la sopravvivenza di questi pazienti. I regimi di combinazione hanno mostrato un piccolo ma significativo vantaggio rispetto alla mono-chemioterapia. Tra i regimi polichimioterapici, le triplette con cisplatino, antracicline e 5-fluorouracile (5FU) sembrerebbero caratterizzate da maggior efficacia.

7.5.9 Il trattamento del paziente anziano

Buona parte dei pazienti affetti da carcinoma gastrico giungono alla diagnosi in età avanzata pertanto presentano alla diagnosi multiple co-morbidità tipo alterazioni delle funzioni renali e cardiache. Regimi a base di oxaliplatino e 5FU possono essere considerati nei pazienti anziani >65 aa e con un attento monitoraggio della tossicità.

7.5.10 Chemioterapia di seconda linea

La chemioterapia di seconda linea dovrebbe essere considerata nei pazienti in buone condizioni generali, in progressione di malattia dopo un trattamento chemioterapico di prima linea. In questo caso il nuovo standard terapeutico consiste nell'associazione di Ramucirumab e paclitaxel.

7.6 PROBLEMI NUTRIZIONALI DEL PAZIENTE GASTRECTOMIZZATO

La gastrectomia totale causa invariabilmente un calo ponderale significativo, principalmente dovuto alla riduzione dell'apporto calorico, a sua volta provocato da un precoce senso di sazietà che, soprattutto nei primi mesi dopo l'intervento viene lamentato molto frequentemente dai pazienti. Alla base di questo disturbo alimentare potrebbe esservi un'alterata produzione di ormoni gastroenterici. Dopo gastrectomia totale il passaggio rapido e precoce del cibo nel piccolo intestino è, infatti, in grado di determinare un'iperglicemia post prandiale. Analogamente dopo pasto glucidico i livelli di insulina risultano incrementati nei pazienti operati ed aumentata sarebbe anche la produzione di colecistochinina. Queste alterazioni ormonali sarebbero alla base del precoce senso di sazietà lamentato dai pazienti.

Dopo l'intervento vi è una fase di catabolismo accentuato limitato alla fase postoperatoria seguita da una normalizzazione o riduzione dello stesso nei pazienti non complicati e in condizioni stabilizzate.

Il supporto nutrizionale dopo gastrectomia mira a prevenire la malnutrizione e l'accelerato catabolismo attraverso una redistribuzione dei macronutrienti ed una adeguata supplementazione dei micronutrienti . Una dieta adeguata favorisce la guarigione a livello tissutale, integra le carenze nutrizionali , permette alla porzione residua dell'apparato gastroenterico di vicariare funzioni fisiologicamente non di sua pertinenza , rinforza il sistema immunitario ed elimina o riduce la sintomatologia causata dalle diverse sindromi post-gastrectomia. Pare consigliata, pur in assenza di forti evidenze di efficacia la supplementazione di enzimi pancreatici.

I pazienti ricoverati dopo valutazione dietologica e prescrizioni alimentari vengono seguiti dalle dietiste per il bilancio calorico . I pazienti seguiti ambulatorialmente dopo una prima visita per l'impostazione della dieta adeguata proseguono l'iter con controlli dietistici ambulatoriali

CARATTERISTICHE DELLA DIETA PER IL PAZIENTE GASTRECTOMIZZATO
• Pasti piccoli , frequenti e regolari (5-6) • Cibi liquidi consumati lontano da quelli solidi • Evitare eccessive quantità di zuccheri semplici ,saccarosio e cibi dolci in genere • Evitare eccessive quantità di grassi • Ridotte quantità di frutta e verdura sono comunque consigliate per il loro effetto saziante • Evitare di consumare il pasto prima di coricarsi (far trascorrere almeno 2 ore) • Consigliare il consumo di supplementi iperproteici e ipercalorici introducendoli gradualmente e a piccoli sorsi

7.6.1 Dumping Syndrome

La diagnosi è essenzialmente clinica basata sulla comparsa della sintomatologia caratterizzata nella forma precoce (entro 15-30 minuti dal pasto) da ipotensione ,tachicardia e vertigini e nella forma tardiva (circa 2 ore dopo il pasto) da stanchezza, lipotimia, sensazione di freddo e profusa sudorazione .La forma precoce è determinata da un rapido rilascio di un pasto iperosmolare a livello del digiuno ; la forma tardiva è probabilmente indotta da una eccessiva produzione di insulina da parte del pancreas in risposta all'aumento della glicemia in seguito al veloce assorbimento di glucosio nel primo tratto dell'intestino tenue. La sindrome è più accentuata nei primi 2-3 mesi del postoperatorio.

Se il sintomo è precoce è necessario limitare gli zuccheri semplici aumentando, invece, quelli complessi, separare i cibi solidi da quelli liquidi e introdurre piccoli pasti che comprendono sia proteine sia grassi .

Nelle forme tardive la sintomatologia si risolve con l'apporto di glucidi complessi o minime quantità di zuccheri semplici e carboidrati raffinati ad ogni pasto consumando separatamente i cibi liquidi da quelli solidi.

7.6.2 Esofagite da reflusso

L'esofagite da reflusso alcalino si osserva nel 25% dei pazienti sottoposti a gastrectomia totale e di essi l'84% lamenta pirosi I pazienti con più grave sintomatologia dovrebbero essere sottoposti al monitoraggio dei succhi biliari in esofago nelle 24 ore .Una volta confermata l'origine dei loro sintomi ,se molto grave, può essere presa in considerazione l'opzione chirurgica di allungamento dell'ansa anastomizzata all'esofago.

7.6.3 Perdita di peso - malnutrizione

E' un sintomo particolarmente frequente nel gastrectomizzato a prescindere dall'eventuale ripresa di malattia ,di conseguenza è indispensabile il continuo monitoraggio dei parametri antropometrici e biochimici. Il paziente deve essere incoraggiato ad introdurre pasti piccoli e frequenti ricchi in particolare di proteine e carboidrati complessi a cui è possibile associare supplementi ipercalorici-proteici da assumere a piccoli sorsi durante la giornata

7.6.4 Malassorbimento di calcio

L'assorbimento ridotto di calcio ,a causa dell'esclusione del duodeno e del digiuno prossimale e di vitamina D ,a causa del malassorbimento dei grassi e/o dell'insufficiente assunzione orale di vitamina D e di calcio

,sono considerati alla base dell'osteoporosi e/o dell'osteomalacia dopo gastrectomia e della conseguente maggior prevalenza di fratture.

Si consiglia la somministrazione precoce sia di calcio sotto forma di lattato sia di vitamina D come alfa-calciferolo .E' inoltre stato proposto l'impiego dei bifosfonati per aumentare la densità minerale ossea e ridurre il tasso di fratture.

7.6.5 Diarrea-steatorrea

La diarrea è uno dei sintomi più frequenti nella fase postoperatoria (30%) Determinata dalla presenza di materiale indigerito ed osmoticamente attivo contribuisce negativamente all'assorbimento dei nutrienti Spesso si associa all'aumento dell'escrezione fecale dei grassi (steatorrea) dovuta alla diminuita secrezione cloridrico-peptica che favorendo la proliferazione batterica dell'intestino prossimale e la deconiugazione dei sali biliari favorisce il malassorbimento lipidico. Può essere utile ridurre l'apporto di grassi nella dieta e raccomandare una rigida adesione alla dieta frazionata

7.6.6 Anemia sideropenica

La prevalenza di tale anemia nei gastrectomizzati varia in letteratura dal 15% al 54% ed è probabilmente determinata dalla ridotta solubilità del ferro inorganico conseguente alla diminuita/assente secrezione acida dello stomaco.La supplementazione del ferro (sotto forma di solfato ferroso o fumarato ferroso) è raccomandata per valori di Hb > a 10 g/dl La dose raccomandata va da 1-2 capsule al giorno per la prevenzione della carenza alle 3-4 capsule al giorno in caso di carenze documentate. Nei pazienti refrattari alla supplementazione orale può essere necessario il trattamento parenterale endovenoso, soprattutto se sintomatici o con valori di HB < 10g/dl . Le formulazioni di ferro destrano,ferrico ossido saccarato o sodio ferrigluconato possono essere utilizzate calcolando la quota necessaria secondo la formula ;

Ferro = [0,3 x peso corporeo del paziente in Kg x 2,2 x 100 (14,8 – emoglobina del paziente)] / 14,8

Ai pazienti viene inoltre raccomandata l'assunzione di alimenti ricchi di ferro soprattutto carne rossa e fegato. La vitamina C favorisce l'assorbimento del ferro pertanto se ne suggerisce l'assunzione durante i pasti inserendo nella dieta gli agrumi. Al contrario il tè diminuisce l'assorbimento pertanto se ne sconsiglia l'uso oppure se ne raccomanda l'assunzione lontano dai pasti.

7.6.7 Anemia megaloblastica

E' una complicanza che in genere si verifica 2-4 anni dopo chirurgia dopo l'esaurimento delle scorte corporee di vitamina B12 . I pazienti con carenza dovrebbero ricevere 1000 µg/die di cianocobalamina im per una settimana seguiti da 1000µg/settimana per un mese e poi 1000µg/mese per tutta la vita. In alternativa è efficace la stessa dose di idrossicobalamina per via intramuscolare ogni 1-3 mesi per tutta la vita.

Si consiglia di eseguire un emocromo all'anno nei pazienti in trattamento a lungo termine per carenza di vitamina B12.

7.6.8 TBC

Negli studi giapponesi è stata accertata la relazione tra gastrectomia ed insorgenza di tubercolosi

7.7 TERAPIA PALLIATIVA

Il cancro dello stomaco rappresenta nei Paesi Occidentali la seconda causa di morte fra i tumori e la sopravvivenza media è valutata intorno al 40%.

Nei pazienti con neoplasia avanzata invece la sopravvivenza scende mediamente a soli sei mesi.

Da questi dati si evince che il capitolo delle cure palliative riveste un ruolo assai importante e che molte delle attenzioni rivolte al paziente dovranno alleviare i sintomi e sostenerlo psicologicamente.

Le sedi più appropriate potranno essere di volta in volta l'ospedale, l'Hospice od il domicilio stesso.

Oltre alla terapia antalgica postoperatoria ed alle consulenze per i pazienti ricoverati ,è disponibile un ambulatorio di terapia antalgica.

Qualora i pazienti necessitino di trattamento del dolore neoplastico con carattere di urgenza l'anestesista di guardia si rende disponibile alla rivalutazione clinica e all'eventuale trattamento ambulatorialmente o presso il DEA negli orari di chiusura degli ambulatori.

7.7.1 Dolore

Il dolore resta il sintomo più temuto dal paziente in fase tumorale avanzata. Complessivamente compare in circa il 40% dei casi ma nel caso specifico delle neoplasie avanzate può raggiungere anche il 75%.

L'analgesia con oppioidi costituisce il caposaldo della terapia antalgica riuscendo a controllare il dolore in almeno il 70% dei casi. Tuttavia bisogna considerare la comparsa di effetti collaterali quali nausea, vomito, stipsi, tolleranza e dipendenza. Tali effetti sarebbero da collegare principalmente alla costipazione, gastroparesi ed alla sensibilizzazione del labirinto. Per questo motivo la scelta di un oppioide appropriato non può prescindere da molti fattori come intensità del dolore, farmacocinetica, biodisponibilità, via di somministrazione ed appunto effetti collaterali.

Infine la variabilità di risposta individuale, le co-morbilità, la variabilità genetica dei recettori e del metabolismo non consentono un trattamento standard ed univoco.

La WHO propone questa scala analgesica a partire dal dolore lieve-moderato (Step II)

	<i>Dosaggio iniziale</i>	<i>Via di somministrazione</i>	<i>Durata d'azione (frequenza somministrazione)</i>
OPPIOIDI - WHO STEP II			
CODEINA	30 mg + Paracetamolo 500 mg	Orale	6-8 ore
TRAMADOLO	25-50mg	Orale	6-8 ore
OPPIOIDI -WHO STEP III			
MORFINA immediato rilascio	5-10 mg	Orale	4 ore
MORFINA lento rilascio	10-30 mg	Orale	12 ore
OSSICODONE lento rilascio	10 mg	Orale	12 ore
IDROMORFONE oros®	4 mg	Orale	24 ore
METADONE*	3-5 mg	Orale	8 ore
FENTANYL	12.5 µg/h	Transdermica	72 ore
BUPRENORFINA	35µg/h	Transdermica	72 ore

* Emivita estremamente variabile fino a 150 ore con rischi di accumulo; va riservato all'operatore esperto di cure palliative e terapia del dolore

⇒ Per il controllo del dolore da moderato a severo (Step III) la WHO propone Morfina, Ossicodone, Idromorfone, Metadone, Fentanyl e Buprenorfina.

⇒ Il dolore severo richiede invece formulazioni a lento rilascio orali o trans-dermiche associate alla possibilità di pronto rilascio all'occorrenza.

7.7.2 Nausea e vomito

Negli ultimi mesi di vita questi due sintomi rappresentano un grave distress psicologico e se non ben controllati diminuiscono sensibilmente la qualità di vita.

Nella maggioranza dei casi il vomito è provocato da stasi gastrica associata a distensione addominale successiva all'assunzione di cibo. Anche gli squilibri biochimici, le metastasi epatiche o cerebrali, l'anoressia-cachessia e l'uso di oppioidi peggiorano la situazione.

⇒ Diversi studi randomizzati hanno dimostrato l'efficacia della Metoclopramide e dell'Aloperidolo nel controllo di questi sintomi.

7.7.3 Anoressia e Cachessia

La progressiva malnutrizione dei pazienti con neoplasia gastrica determina una conseguente diminuzione della sopravvivenza e della qualità di vita.

- ⇒ Il ridotto apporto nutrizionale provoca l'anoressia che può essere aggravata dalla terapia anti-neoplastica.
- ⇒ Il rilascio di sostanze endogene e prodotti del tumore causano la cachessia con riduzione del peso corporeo ed alterazione del bilancio elettrolitico, astenia, anemia ed edema diffuso.

Il trattamento iniziale di anoressia e cachessia richiede l'identificazione delle cause reversibili come il rallentato transito intestinale, la disfagia e le mucositi.

Possono essere utilizzati gli stimolatori dell'appetito (Ciproheptadina) , Megestrol e Corticosteroidi in combinazione con un supporto nutrizionale enterale e parenterale.

7.7.4 Depressione

Una buona terapia palliativa costituisce già di per sé una strategia per prevenire la depressione dei pazienti terminali.

Il dialogo fra operatori sanitari ed il paziente risulta fondamentale poiché molti sintomi come stanchezza, insonnia , inappetenza , calo ponderale possono essere comuni sia alla depressione sia alla malattia fisica.

Più specifici risultano essere tono dell'umore basso, pianto, irritabilità e perdita di piacere nelle attività quotidiane.

Una terapia con antidepressivi richiede in media dalle 2 alle 4 settimane di latenza . Utile il supporto psicologico immediato se questo tempo risultasse eccessivo.

7.8 TRATTAMENTO PSICOSOCIALE

Il nominativo del paziente in recidiva, in accordo con lo stesso, viene segnalato all'Assistente Sociale del CAS per la valutazione di eventuali interventi assistenziali, previdenziali o di sostegno, in collaborazione con i Servizi territoriali ed il Volontariato.

E' possibile attivare la presa in carico del paziente con patologia oncologica e/o del suo nucleo familiare in qualunque fase del suo percorso di cura: diagnosi, terapia attiva, follow-up, off-therapy, (terapia palliativa, cure di fine vita e sostegno al lutto).

Insieme al paziente si pianifica il possibile trattamento, che può includere interventi psicoeducazionali, colloqui di sostegno con presa in carico continuativa per gestire gli aspetti traumatici e la sofferenza emozionale correlati all'esperienza di malattia.

L'intervento psiconcologico prevede anche colloqui psicoterapeutici e l'utilizzo di approcci integrati con tecniche a mediazione corporea (mindfulness, EMDR). La presa in carico psicologica riguarda anche il familiare/caregiver che necessita di sostegno o che manifesti sintomi di disagio e anche per eventuale supporto al lutto.

7.9 SINDROME METABOLICA E STILI DI VITA

Si definisce affetto da sindrome metabolica il paziente che presenta 3 o più dei seguenti indicatori:

- glicemia a digiuno ≥ 100 mg /dl in terapia farmacologica
- colesterolo HDL ≤ 50 mg /dl e/o in terapia farmacologica
- trigliceridi ≥ 150 mg /dl e/o in terapia farmacologica
- PAOS $\geq 130/85$ mmHg e/o in terapia farmacologica
- circonferenza addominale ≥ 88 cm nella donna e ≥ 102 cm nell'uomo

E' dimostrato che i pazienti affetti da sindrome metabolica sono a maggior rischio di insorgenza e di recidiva di varie neoplasie tra cui quelle dello stomaco .L'ASLTO 5 partecipa allo studio della rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta sull'efficacia dell'indirizzare i pazienti ,seguiti in follow up, verso stili di vita volti a ridurre il peso corporeo e la dislipidemia e ad aumentare l'attività fisica

8. Follow up

Alla dimissione verrà consegnata al paziente lettera dedicata con l'indicazione delle terapie eseguite, decorso clinico, terapie consigliate, data, sede e luogo di consegna dell'esito dell'esame istologico se non

già in possesso. Copia della dimissione in formato elettronico dovrà essere comunque accessibile, attraverso la rete informatica aziendale, per le successive visite CAS e/o GIC e potranno essere integrate nella cartella CAS.

Circa il 40-60% dei pazienti trattati chirurgicamente sviluppa una recidiva e nell'80% accade entro i primi due anni. Le recidive loco regionali si presentano nel 20-30% dei casi mentre il fegato e il peritoneo sono gli organi a distanza più frequentemente colpiti. Il carcinoma di tipo diffuso presenta una maggiore ripresa peritoneale mentre quello di tipo intestinale metastatizza più frequentemente a livello epatico.

Potrebbe essere seguito il seguente schema :

- ogni tre-quattro mesi per i primi due anni visita clinica e misurazione del peso, esami ematochimici (emoglobina, sideremia, vitamina B12, folati, funzionalità renale ed epatica).
- Se N : 0 Tac ad un anno. Se N+: Tac a sei mesi poi ogni anno per 3-5 anni.
- CEA e Ca 19.9 a sei mesi poi ogni anno per i primi 3-5 anni
- Ogni 6 mesi nei successivi tre anni : visita e misurazione peso, esami ematochimici (emoglobina, sideremia, vitamina B12, folati, funzionalità renale ed epatica). Esami strumentali da eseguire secondo necessità clinica o a giudizio del medico.
- EGDS ogni anno per i primi tre anni poi ogni due anni.

FOLLOW UP : LINEE GUIDA AIOM

PROCEDURA	RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
ESAME CLINICO	Visita clinica, incluso il peso, ogni 4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni	4	POSITIVA FORTE
ESAMI EMATOCHIMICI (Hb, sideremia, funzionalità epatica e renale CEA)	Ogni 4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per successivi 3 anni	4	POSITIVA DEBOLE
TAC TORACE-ADDOME	Solo in caso di sospetto clinico di recidiva	2	POSITIVA FORTE
EGDS	La EGDS potrebbe essere ripetuta ogni 2-3 anni nei primi 5 anni e poi ogni 3-5 anni	4	POSITIVA DEBOLE
GESTIONE DELLE COMPLICANZE	Valutazione dello stato nutrizionale (anemia e dumping syndrome) Controllo della tossicità renale tardiva nei pazienti sottoposti anche a RT	4	POSITIVA FORTE
INTERRUZIONE DEL FU	Interruzione FU specialistico dopo 5 anni	4	
PROCEDURE NON RACCOMANDATE	In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami sono sconsigliati: TC-PET con fdG; scintigrafia ossea	4	

Nel dettaglio:

- si procede alla consegna di una relazione su carta intestata per il curante con le indicazioni sulle procedure indicate
- si procede alla consegna relazione informativa per il paziente all'inizio e/o al termine del follow up specialistico
- si procede alla consegna della programmazione del follow up con aggiornamento appuntamento successivo
- si mantiene la disponibilità alla valutazione urgente in caso di sospetto diagnostico previo contatto telefonico presso la sede centrale del Cas di Carmagnola o presso i Cas periferici di Chieri e Moncalieri

9. Indicatori di processo e di esito

In attesa di una scelta univoca da parte della Rete Oncologica, per monitorare il percorso descritto sono stati presi in considerazione i seguenti indicatori:

PATOLOGIA	INDICATORE	STRUTTURA/PROFESSIONISTI DI RIFERIMENTO PER LA RACCOLTA DEI DATI
Carcinoma gastrico	% drops out : pazienti che dopo EGDS si fanno operare in altra ASL	Anatomia Patologica
Carcinoma gastrico	% pazienti con EGDS	Anatomia Patologica
Carcinoma gastrico	% pazienti con TAC torace e addome preoperatorio	Anestesisti
Carcinoma gastrico lesioni prossimali	% pazienti con eco endoscopia	Anestesisti
Carcinoma gastrico	% pazienti con markers tumorali pre e postoperatorio	Anestesisti
Carcinoma gastrico	% pazienti con diagnosi e stadiazione entro quattro settimane	MMG
Carcinoma gastrico	Durata degenza preoperatoria	Chirurghi
Carcinoma gastrico	Durata della degenza postoperatoria	Chirurghi
Carcinoma gastrico	% pazienti con complicanze immediato postoperatorio	Chirurghi
Carcinoma gastrico	% pazienti con complicanze a distanza	Chirurghi
Carcinoma gastrico	% pazienti sottoposti a chemio/radioterapia preoperatoria	Oncologia
Carcinoma gastrico	% pazienti sottoposti a chemio/radioterapia postoperatoria	Oncologia
Carcinoma gastrico avanzato	% pazienti sottoposti a terapia palliativa	Oncologia
Follow up	Sopravvivenza complessiva a 2 e 5 anni	Oncologia
Follow up	Sopravvivenza libera da malattia a 2 e 5 anni	Oncologia
Follow up	% pazienti sottoposti a EGDS entro 1 anno	Chirurghi

10. Modalità di verifica degli indicatori

Si propone di raccogliere i dati a inizio anno ,eseguire un audit ogni anno ,coinvolgendo i chirurghi delle tre sedi ospedaliere che eseguono anche il follow up del carcinoma gastrico ,gli oncologi ed altri professionisti individuati di volta in volta

Durante gli audit saranno valutati gli indicatori proposti e verranno discussi retrospettivamente i casi clinici che più si sono discostati dalla normale routine chirurgica e oncologica

Le osservazioni, discussioni e indicazioni emersi dagli incontri saranno riportati in un verbale e verrà compilata una scheda di verifica

11. Revisioni e diffusione PDTA

Periodicità revisione:

Il presente documento viene revisionato con cadenza annuale e in ogni caso si rendessero necessarie modifiche organizzative e/o diagnostiche

Modalità di diffusione interna:

- sito intranet