

Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza



Coordinatore

PIERFRANCO CONTE

Coordinamento Tecnico Scientifico

ALBERTO BORTOLAMI

Coordinamento Organizzativo

FORTUNATA MARCHESE

Coordinatori Scientifici

de MANZONI GIOVANNI, FARINATI FABIO, NITTI DONATO

Componenti Gruppo di lavoro PDTA PER I PAZIENTI AFFETTI DA ADENOCARCINOMA GASTRICO

ALIBERTI CAMILLO, ANTICO ANTONIO, BASSO DANIELA, BENCIVENGA MARIA, BOCUS PAOLO, CENZI DANIELA, DE MANZONI GIOVANNI, FARINATI FABIO, FASSAN MATTEO, FERDEGHINI MARCO, GERMANA' BASTIANELLO, GIGLI VINCENZO, GION MASSIMO, GIOVANIS PETROS, LONARDI SARA, MANNO PIETRO, MARCHET ALBERTO, MAZZAROTTO RENZO, MERENDA ROBERTO, MONTEMEZZI STEFANIA, NARDI MARIATERESA, NITTI DONATO, OLIANI CRISTINA, PACCAGNELLA AGOSTINO, PASINI FELICE, PAVARANA MICHELE, PLEBANIMARIO, RUGGEMASSIMO, TIRELLIMASSIMO, TOMIZZOLI ANNA, TRENTINLEONARDO, URSO EMANUELE, ZAGONEL VITTORINA, ZORZIMANUEL.



PRESENTAZIONE

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

A seguito della delibera n. 2067 del 19 novembre 2013 che istituiva la Rete Oncologica del Veneto, è stato attivato un gruppo di lavoro regionale per la definizione di un PDTA di riferimento per le pazienti affetti da adenocarcinoma gastrico.

L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, e ha definito la qualità delle procedure richieste, valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia. Il valore aggiunto di questo PDTA è anche quello di aver considerato ogni fase di malattia, dalla diagnosi alle cure palliative/hospice o follow-up, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA, in accordo a quanto previsto dal Piano socio sanitario 2012-2016 della Regione Veneto.

L'obiettivo finale è di implementare quanto più possibile la prevenzione e la diagnosi precoce del carcinoma gastrico e di garantire a tutti i pazienti affetti da adenocarcinoma gastrico una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore, e dall'altro, dei bisogni del singolo paziente, per ottenere come ricaduta la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo. La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere oggi governabile il sistema. Le proposte contenute nel documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito del gruppo di lavoro che ha redatto questa prima edizione, aggiornare le varie problematiche alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento.

Prof. Giovanni de Manzoni

Prof. Fabio Farinati

Prof. Donato Nitti

ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

Coordinatori Scientifici: de MANZONI Giovanni, FARINATI Fabio, NITTI Donato

ALIBERTI CAMILLO	Direttore Radiologia - Istituto Oncologico Veneto IRCCS
ANTICO ANTONIO	Direttore UOC Medicina di Laboratorio - Santorso (VI)
BASSO DANIELA	Dirigente medico - UOC Medicina di laboratorio - Azienda Ospedaliera/Università degli Studi di Padova
BENCIVENGA MARIA	Medico chirurgo UOC Chirurgia generale ed esofago-stomaco - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
BOCUS PAOLO	Direttore UOC di Gastroenterologia ed Ecoendoscopia Digestiva-Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria-Negrar (VR)
CENZI DANIELA	Dirigente medico UOC di Radiologia BT - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
de MANZONI GIOVANNI	Direttore UOC Chirurgia generale ed esofago-stomaco - Università degli Studi di Verona Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
FARINATI FABIO	Responsabile UO Epatologia - Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche DiSCOG - Università degli Studi di Padova
FASSAN MATTEO	Ricercatore Universitario - Anatomia Patologica - Azienda Ospedaliera/Università degli Studi di Padova
FERDEGHINI MARCO	Direttore UOC Medicina Nucleare dO - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
GERMANA' BASTIANELLO	Direttore UOC Gastroenterologia ULSS 2 Dolomiti - Belluno
GIGLI VINCENZO	Presidente Senior Veneto FederAnziani
GION MASSIMO	Responsabile Centro Regionale Biomarcatori - ULSS 3 Serenissima - Venezia
GIOVANIS PETROS	Dirigente medico UOC Oncologia ULSS 1 Dolomiti - Feltre (BL)
LONARDI SARA	Dirigente medico UOC Oncologia Medica 1 - Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova
MANNO PIETRO	Responsabile Nucleo Palliative ULSS 8 Berica - Montecchio Maggiore (VI)
MARCHET ALBERTO	Dirigente medico Clinica Chirurgica 1^ - Azienda Ospedaliera Padova

MAZZAROTTO RENZO	Direttore UOC Radioterapia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
MERENDA ROBERTO	Direttore Chirurgia Generale Oncologica ULSS 3 Serenissima – Venezia Mestre
MONTEMEZZI STEFANIA	Direttore UOC di Radiologia BT - Direttore DAI Patologia e Diagnostica - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata – Verona
NARDI MARIATERESA	Responsabile ambulatorio nutrizionale - Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova
NITTI DONATO	Direttore Clinica Chirurgica 1 - Azienda Ospedaliera/Università di Padova
OLIANI CRISTINA	Direttore UOC Oncologia ULSS 5 Polesana - Rovigo
PACCAGNELLA AGOSTINO	Direttore UOC Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione - ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
PASINI FELICE	Direttore SOC Oncologia Medica - ULSS 5 Polesana - Rovigo
PAVARANA MICHELE	Dirigente medico Oncologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona
PLEBANI MARIO	Direttore UOC Medicina di laboratorio - Azienda Ospedaliera/Università degli Studi di Padova
RUGGE MASSIMO	Direttore UOC di Anatomia Patologica - Azienda Ospedaliera/Università degli Studi di Padova; Responsabile Scientifico del Registro Tumori del Veneto (RTV)
TIRELLI MASSIMO	Medico di Medicina Generale (FIMMG)
TOMEZZOLI ANNA	Responsabile USD Diagnostica epatica e gastroenterologica - DAI Patologia e Diagnostica Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona
TRENTIN LEONARDO	Direttore UOC Terapia del Dolore e Cure Palliative - Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova
URSO EMANUELE	Dirigente medico - Clinica Chirurgica 1 - Azienda Ospedaliera/Università di Padova
ZAGONEL VITTORINA	Direttore UOC Oncologia Medica 1 - Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova
ZORZI MANUEL	Dirigente medico - Registro Tumori Veneto - Regione Veneto

Coordinatore Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta (ROV): CONTE PierFranco

Coordinamento Tecnico-Scientifico ROV: BORTOLAMI Alberto

Coordinamento Organizzativo ROV: MARCHESE Fortunata

IL PRESENTE DOCUMENTO FA RIFERIMENTO AI SEGUENTI DOCUMENTI

La stesura del PDTA ha utilizzato le evidenze più recenti della letteratura, riassunte sostanzialmente nelle principali linee guida/ raccomandazioni internazionali e nazionali. Tra queste, sono state scelte quelle che meglio soddisfano criteri di elevata qualità, e di attualità.

Inoltre si fa riferimento alle disposizioni legislative nazionali e regionali.

I riferimenti a cui si fa riferimento sono i seguenti:

- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) 2016 www.aiom.it
- Linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 www.esmo.org
- Linee guida National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016-Versione 1 www.nccn.org
- Linee guida della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC-IAP) - Divisione italiana della International Academy of Pathology 2013.
- Linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica AIOM "Follow-up" AIOM 2016; www.aiom.it
- Gion M., Trevisiol C., Rainato G., Fabricio A.S.C. Marcatori Circolanti in Oncologia: Guida all'Uso Clinico Appropriato. I Quaderni di Monitor, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Roma, 2016.
- I conferenza AIOM di consenso sulle cure simultanee, AIOM 2013 e documento intersocietario AIOM-SICP 2015 www.aiom.it
- Linee guida dell'Associazione Italiana Radioterapia Oncologica - AIRO, 2014. www.radioterapiaitalia.it
- I tumori in Italia rapporto AIRTUM 2016 www.registri-tumori.it
- Linee guida del Gruppo Italiano di Ricerca sul Cancro Gastrico (GIRCG), *Gastric Cancer* 2017

INDICE

EPIDEMIOLOGIA DELL' ADENOCARCINOMA GASTRICO	P.13
MAPPE.....	P.21
NOTE.....	P.29
ALLEGATI.....	P.57

EPIDEMIOLOGIA DELL' ADENOCARCINOMA GASTRICO

EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DELLO STOMACO: DATI DELLA REGIONE VENETO

Incidenza

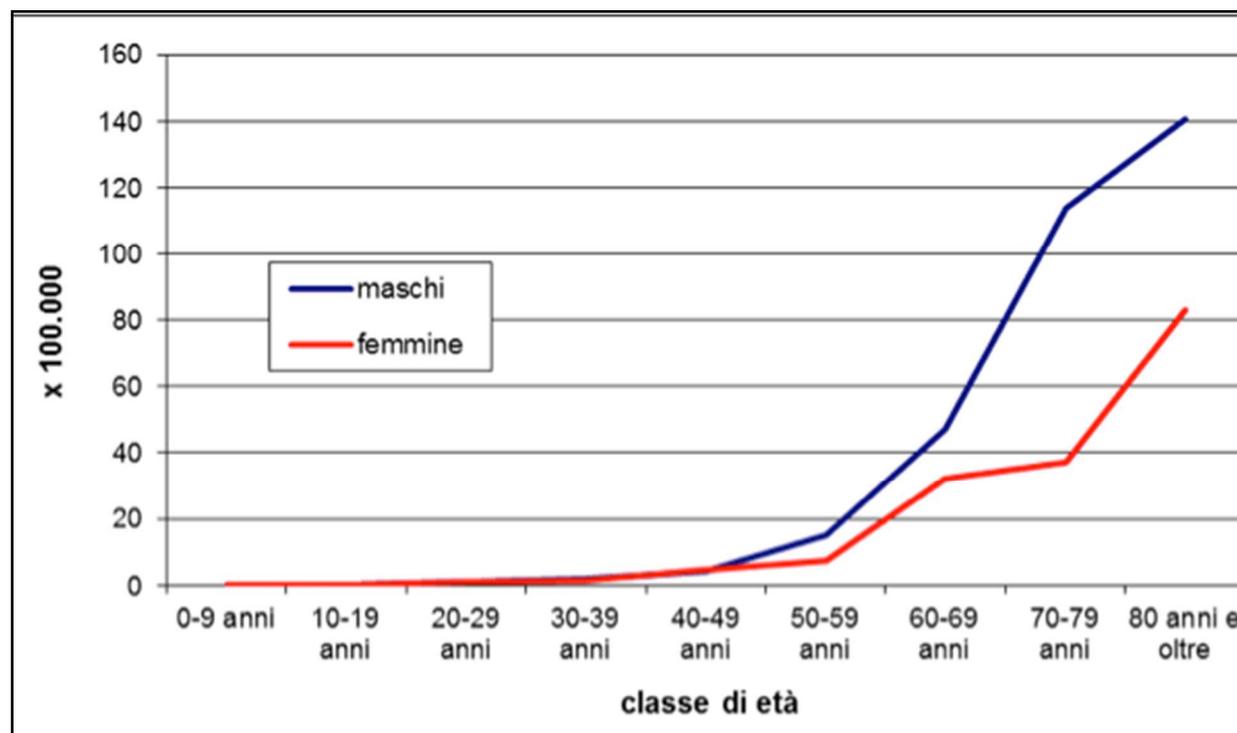
Nel biennio 2008-2009 il tumore dello stomaco è risultato il 9° tumore più frequente nei maschi e l'11° nelle femmine, costituendo complessivamente il 3% di tutte le neoplasie, con un'incidenza osservata di circa 23 casi per 100.000 nei maschi e di 16 casi per 100.000 nelle femmine.

L'incidenza di questo tumore in Veneto è più bassa di quella media nazionale ed è in linea con quella dei registri del sud Italia.

Si stima che nel 2015 si siano verificati in tutta la Regione 989 nuovi casi di tumore dello stomaco (586 nei maschi e 403 nelle femmine).

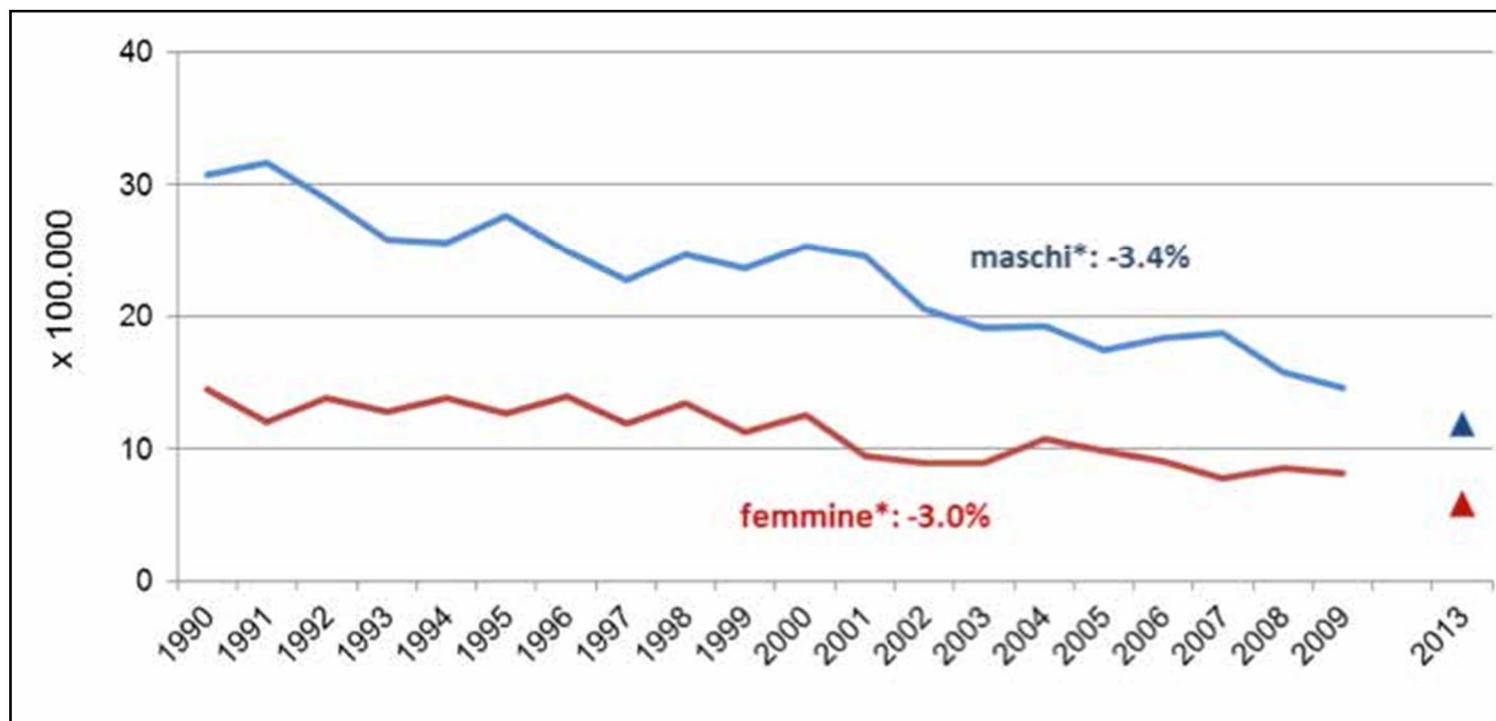
L'analisi dell'incidenza nelle diverse classi di età mostra un aumento progressivo dei tassi con l'aumentare dell'età: l'87% delle diagnosi di tumore dello stomaco eseguite nel biennio 2008-2009 riguarda soggetti ultrasessantenni.

Figura 1. Tassi di incidenza del tumore dello stomaco per età. Periodo 2008-2009.



L'incidenza del tumore dello stomaco è in significativo calo in tutto il periodo esaminato in entrambi i sessi, con un decremento intorno al 3% annuo. Anche il dato relativo all'anno 2013, che si riferisce alle nuove ASL acquisite dal Registro (Padova e Ovest Vicentino) è ulteriormente più basso di quello degli anni precedenti.

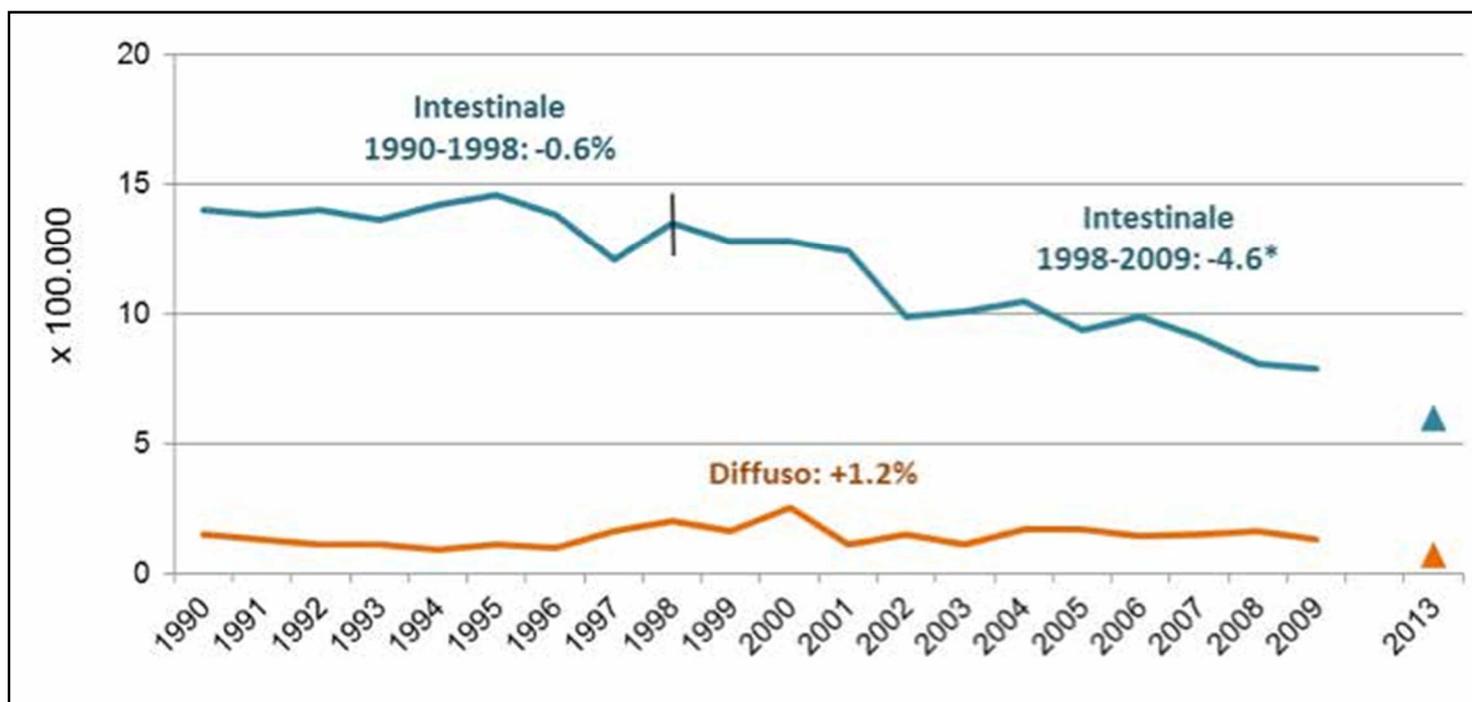
Figura 2. Andamento temporale dal 1990 al 2009 dei tassi di incidenza del tumore dello stomaco standardizzati sulla popolazione europea osservati nell'area coperta dal Registro Tumori del Veneto (-) e valore del tasso standardizzato osservato nelle ASL 5 e ASL 16 nell'anno 2013 (▲)



Il 91% dei casi diagnosticati nel biennio 2008-2009 ha una conferma microscopica. La maggior parte di questi tumori, circa l'80%, è classificabile, secondo i criteri proposti da Laurén, come "tipo intestinale", mentre l'11% come "tipo diffuso".

L'incidenza del tipo intestinale è in calo in tutto il periodo osservato, ma la variazione diventa significativa a partire dalla fine degli anni '90 e superiore al 4% annuo; il tipo diffuso invece ha un'incidenza pressoché costante negli anni.

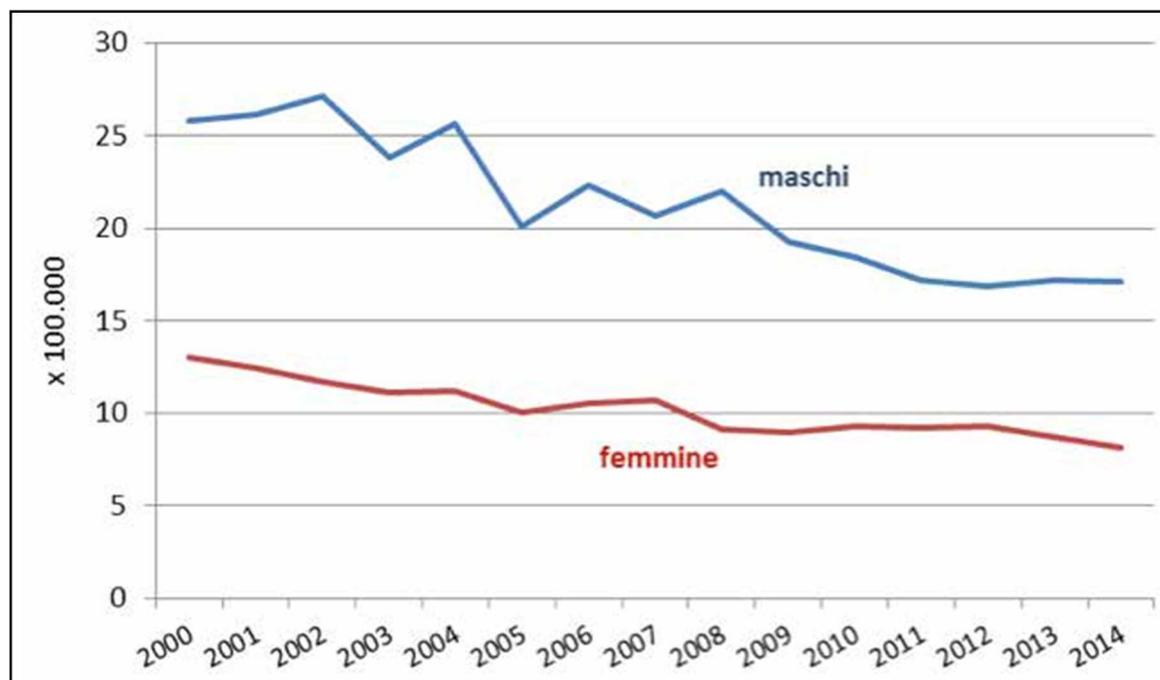
Figura 3. Andamento temporale dal 1990 al 2009 dei tassi di incidenza del tumore dello stomaco standardizzati sulla popolazione europea osservati nell'area coperta dal Registro Tumori del Veneto (-) e valore del tasso standardizzato osservato nelle ASL 5 e ASL 16 nell'anno 2013 (▲ Tipo intestinale e diffuso).



Mortalità

Nel 2014 in tutta le Regione si sono verificati 647 decessi per tumore dello stomaco (382 maschi e 265 femmine), che rappresentano poco meno del 5% di tutti i decessi per cause neoplastiche. La mortalità per questo tumore è in calo in entrambi i sessi.

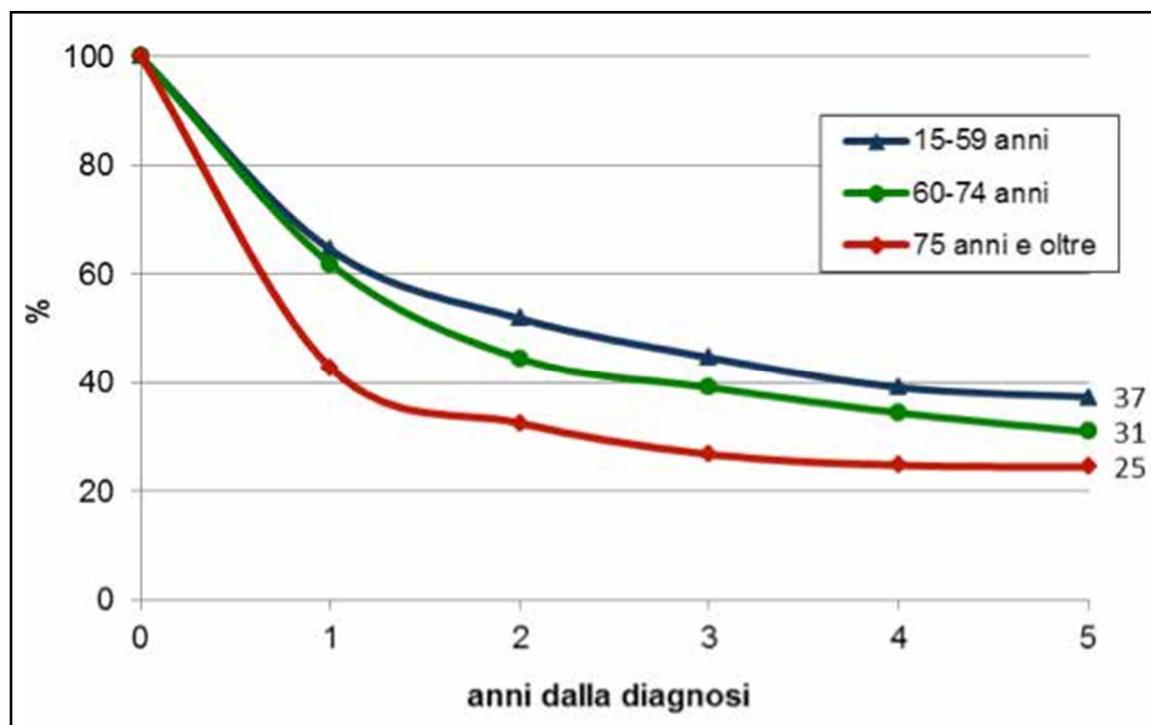
Figura 4. Andamento temporale dal 2000 al 2014 dei tassi di mortalità per tumore dello stomaco standardizzati sulla popolazione veneta 2007.



Sopravvivenza

Considerando tutte le età insieme la sopravvivenza dei pazienti con tumore dello stomaco a 5 anni dalla diagnosi è pari al 26% negli uomini e al 32% nelle donne. Vi sono differenze legate all'età alla diagnosi: i soggetti più giovani (con meno di 60 anni) hanno una sopravvivenza più alta di 12 punti percentuali di quella dei soggetti ultrasettantacinquenni.

Figura 5. Sopravvivenza relativa (%) calcolata fino a 5 anni dalla diagnosi, per età alla diagnosi. Soggetti che hanno avuto una diagnosi di tumore dello stomaco nel biennio 2008-2009.



I valori di sopravvivenza dei pazienti veneti sono sovrapponibili a quelli medi nazionali.

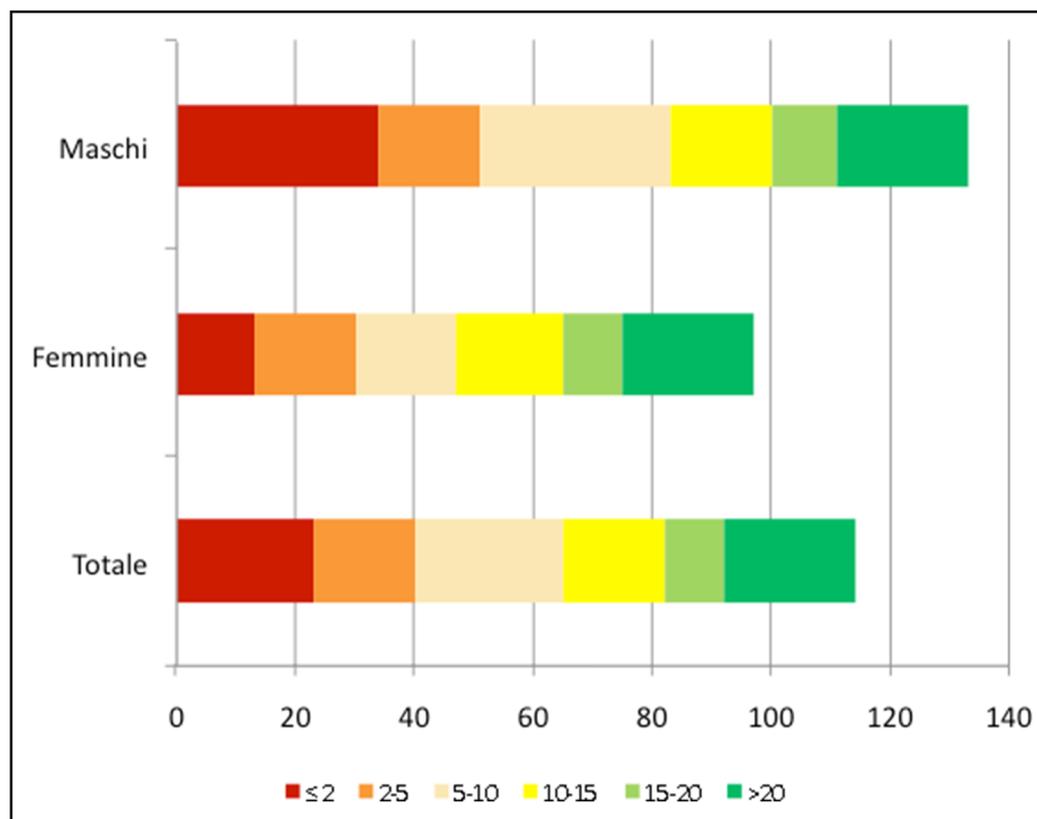
Come si rileva nella maggior parte dei tumori ad alta letalità, anche per il tumore dello stomaco l'essere sopravvissuti al primo anno dalla diagnosi aumenta notevolmente la probabilità di sopravvivere altri 5 anni. Nel caso di questo tumore il valore passa da 26% a 46% per gli uomini e da 32% a 58% per le donne.

Osservando casi diagnosticati in periodi successivi non si rilevano sostanziali differenze di sopravvivenza.

Prevalenza

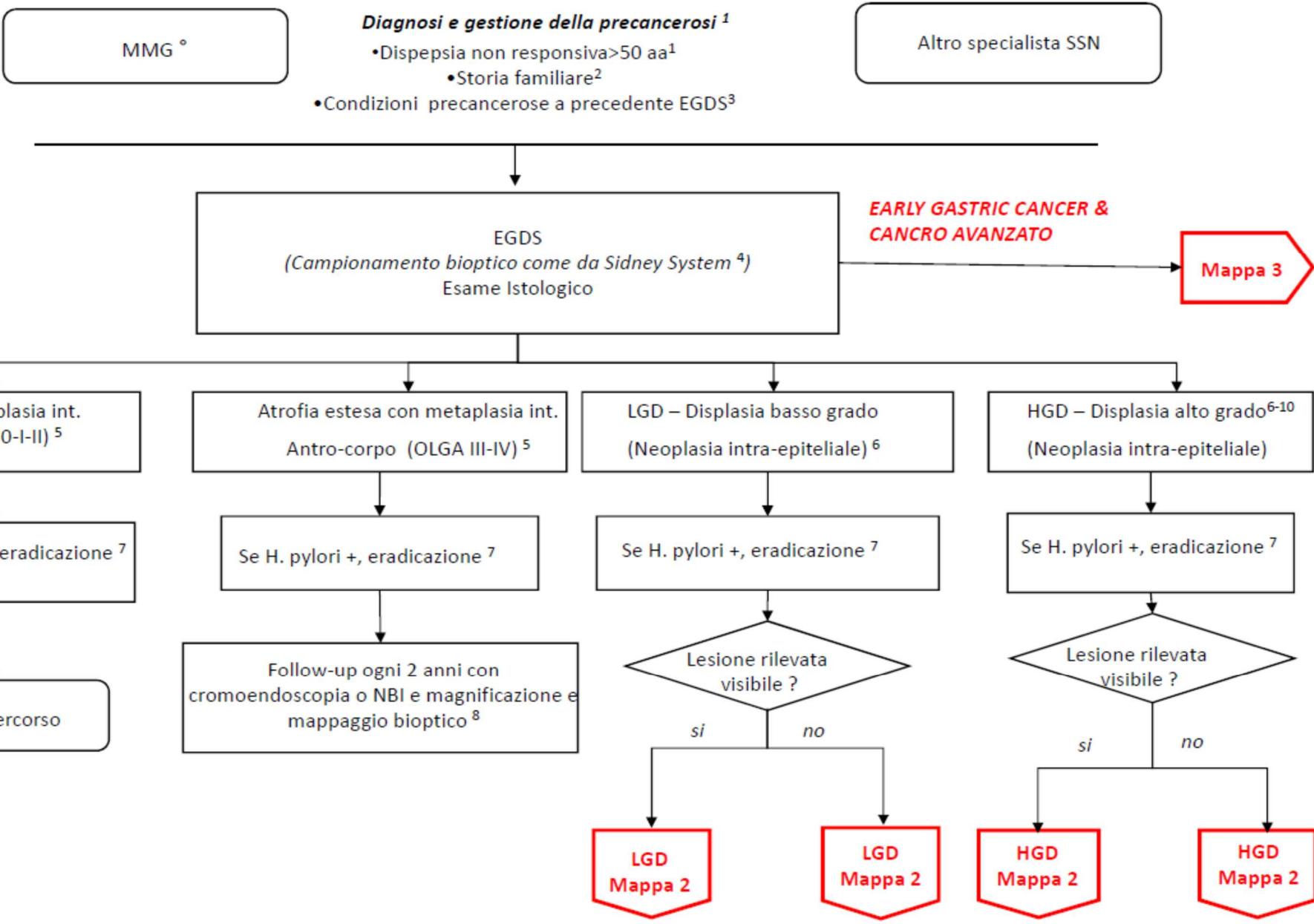
In Italia, al 1.1.2010 si stima che su 2.587.347 soggetti prevalenti per tutti i tumori, quelli che avevano avuto una diagnosi di tumore allo stomaco fossero il 3% (74.418, di cui 41.033 maschi e 33.385 femmine). In Veneto si tratta di 5.562 soggetti (3.192 maschi e 2.370 femmine): il 42% di questi soggetti può definirsi guarito, perché il numero di anni che è trascorso dalla diagnosi è superiore al tempo necessario affinché l'eccesso di mortalità legato al tumore, rispetto ai soggetti sani di pari sesso ed età, diventi clinicamente trascurabile. In figura 6 la distribuzione dei prevalenti per anni dalla diagnosi e sesso.

Figura 6. Prevalenza per anni dalla diagnosi e sesso in Veneto (proporzione per 100.000).

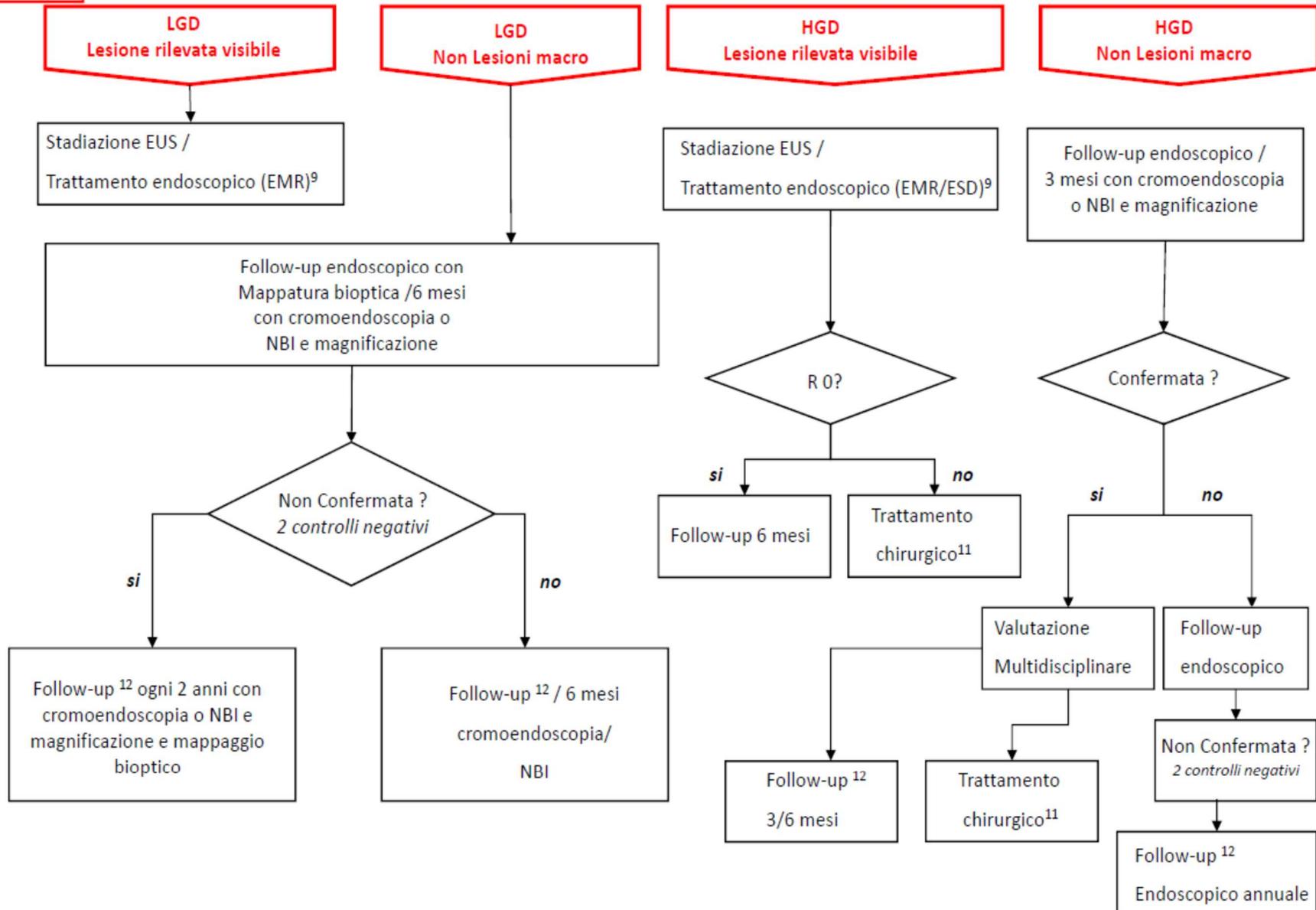


MAPPE

Mapa 1



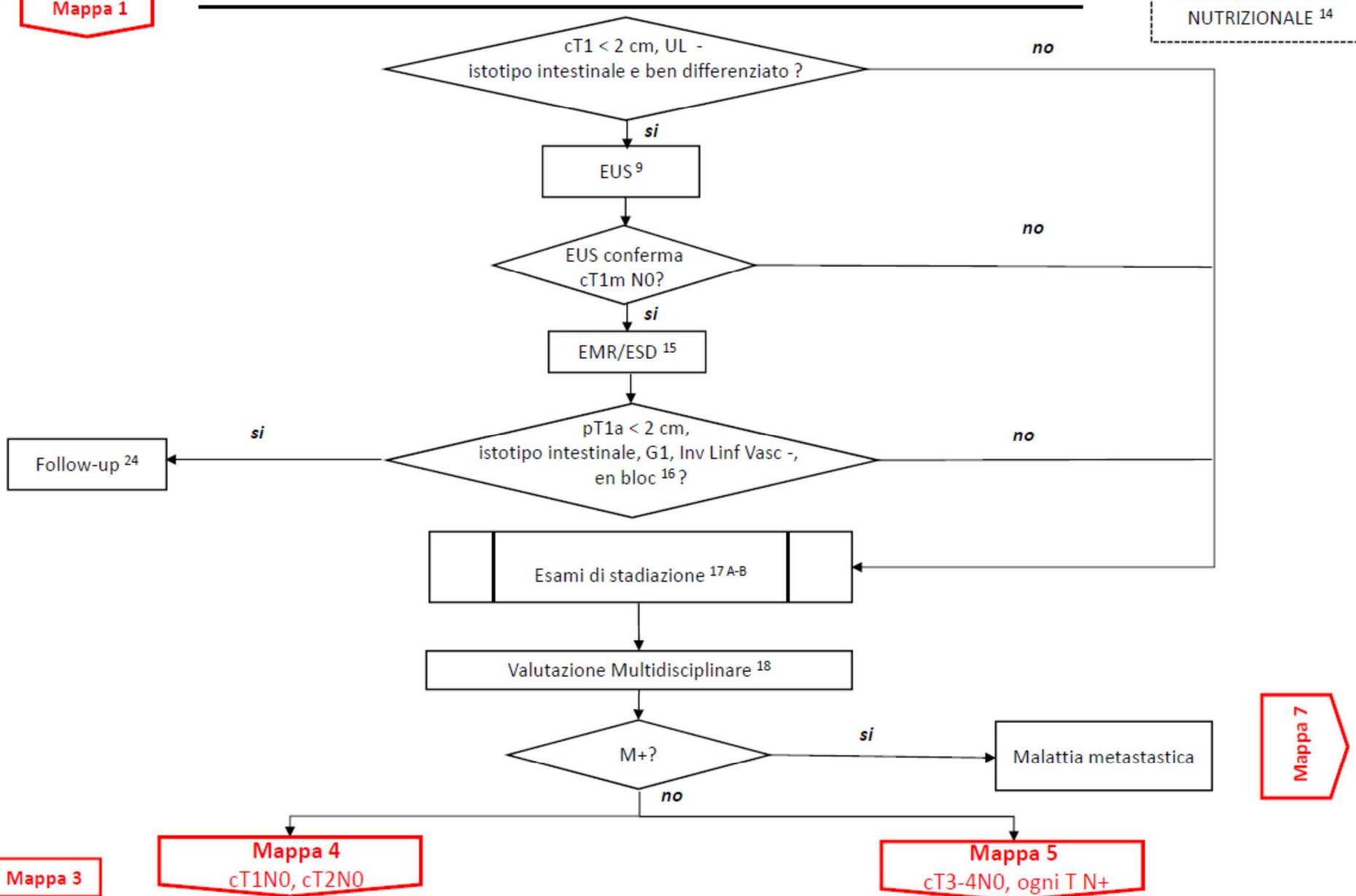
Mapa 2



Adenocarcinoma ¹³

VALUTAZIONE STATO NUTRIZIONALE ¹⁴

Mappa 1



Mappe 3

Mappe 4
cT1N0, cT2N0

Mappe 5
cT3-4N0, ogni T N+

Mappe 7

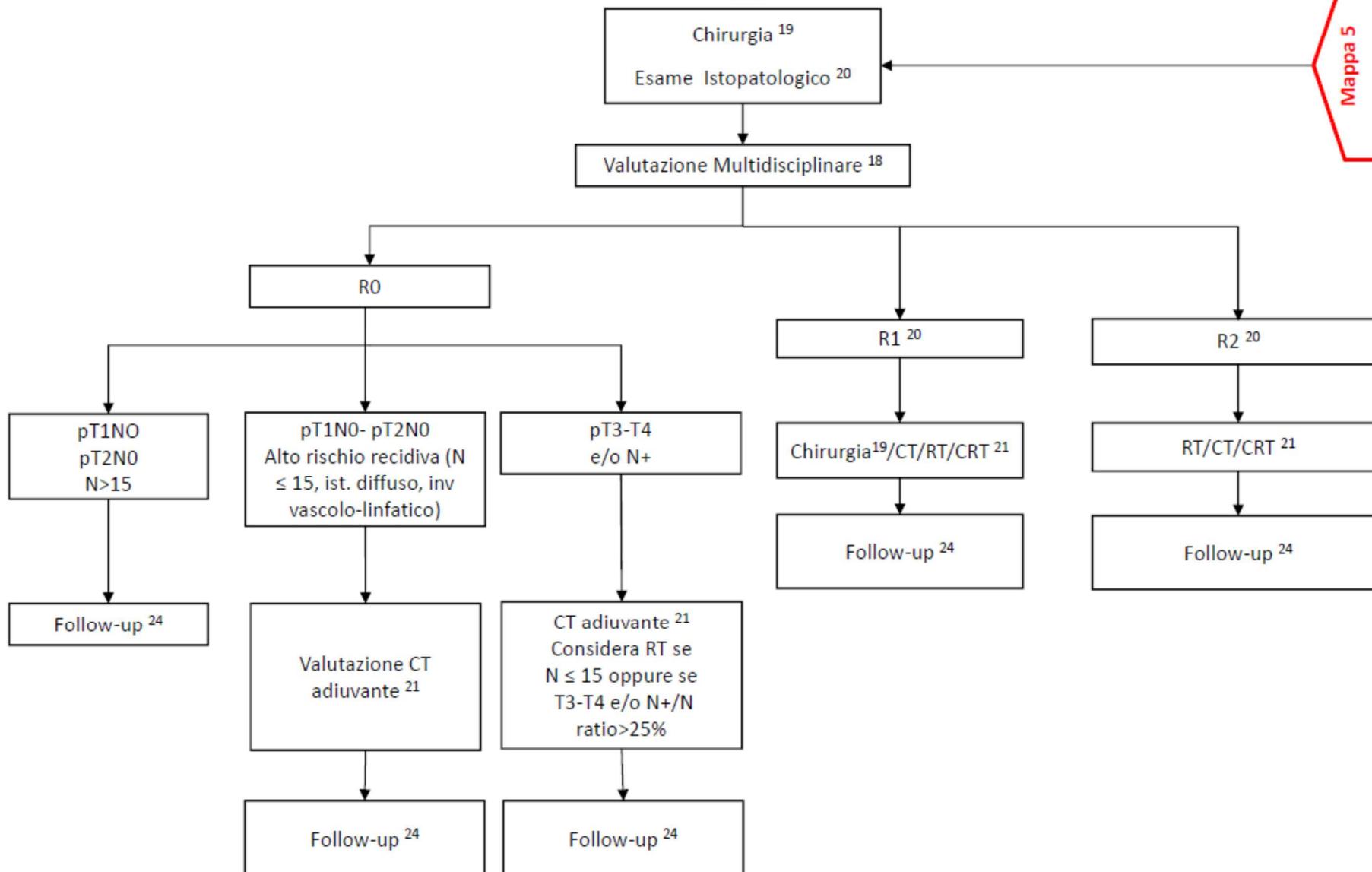
Mapa 4

Mapa degli episodi clinici di Trattamento Adenocarcinoma Gastrico e Siewert Tipo 3 cT1N0- cT2N0

Mapa 3

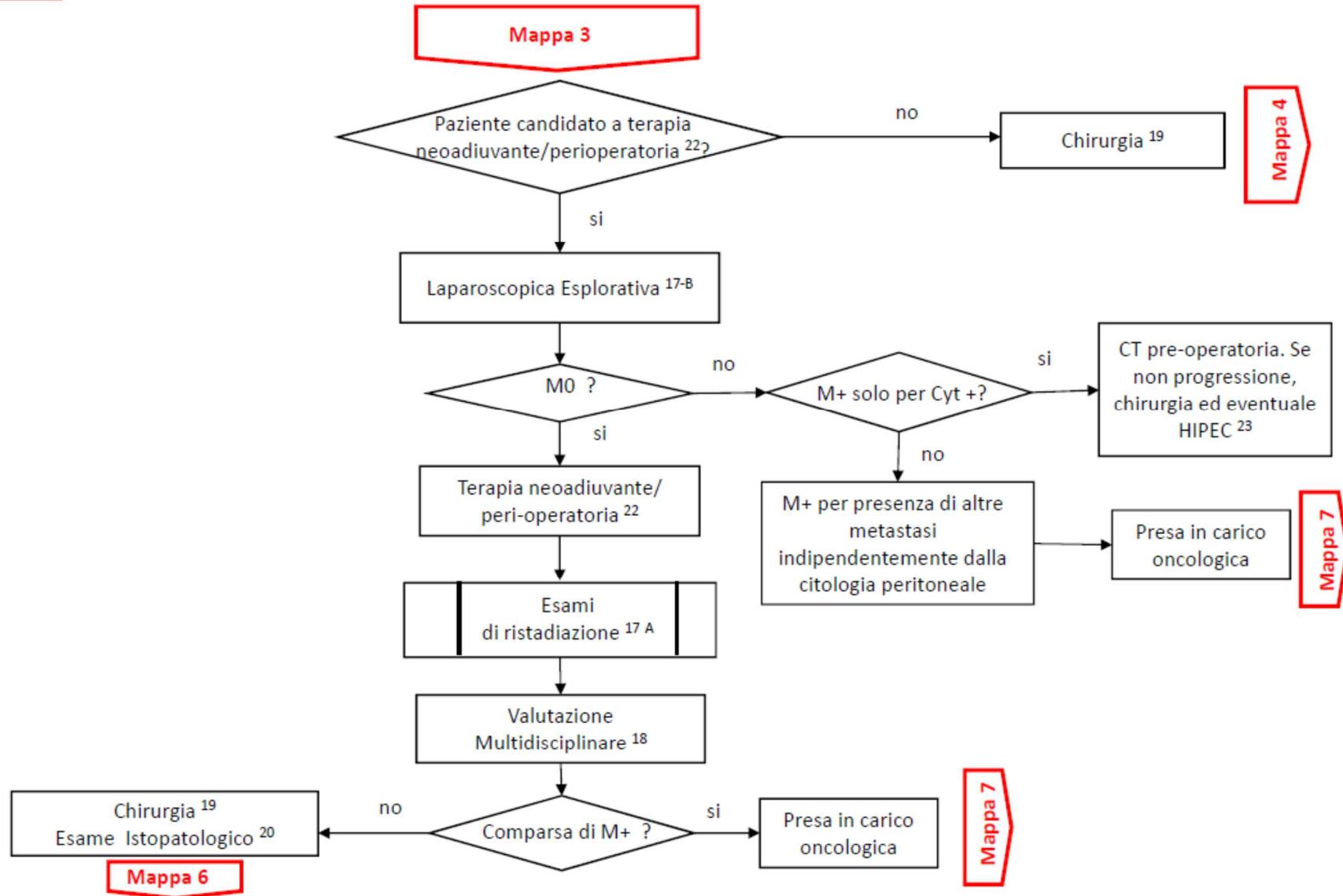
Mapa 5

cT3-4N0, ogni T N+
Non candidati a terapia
neoadiuvante/
perioperatoria



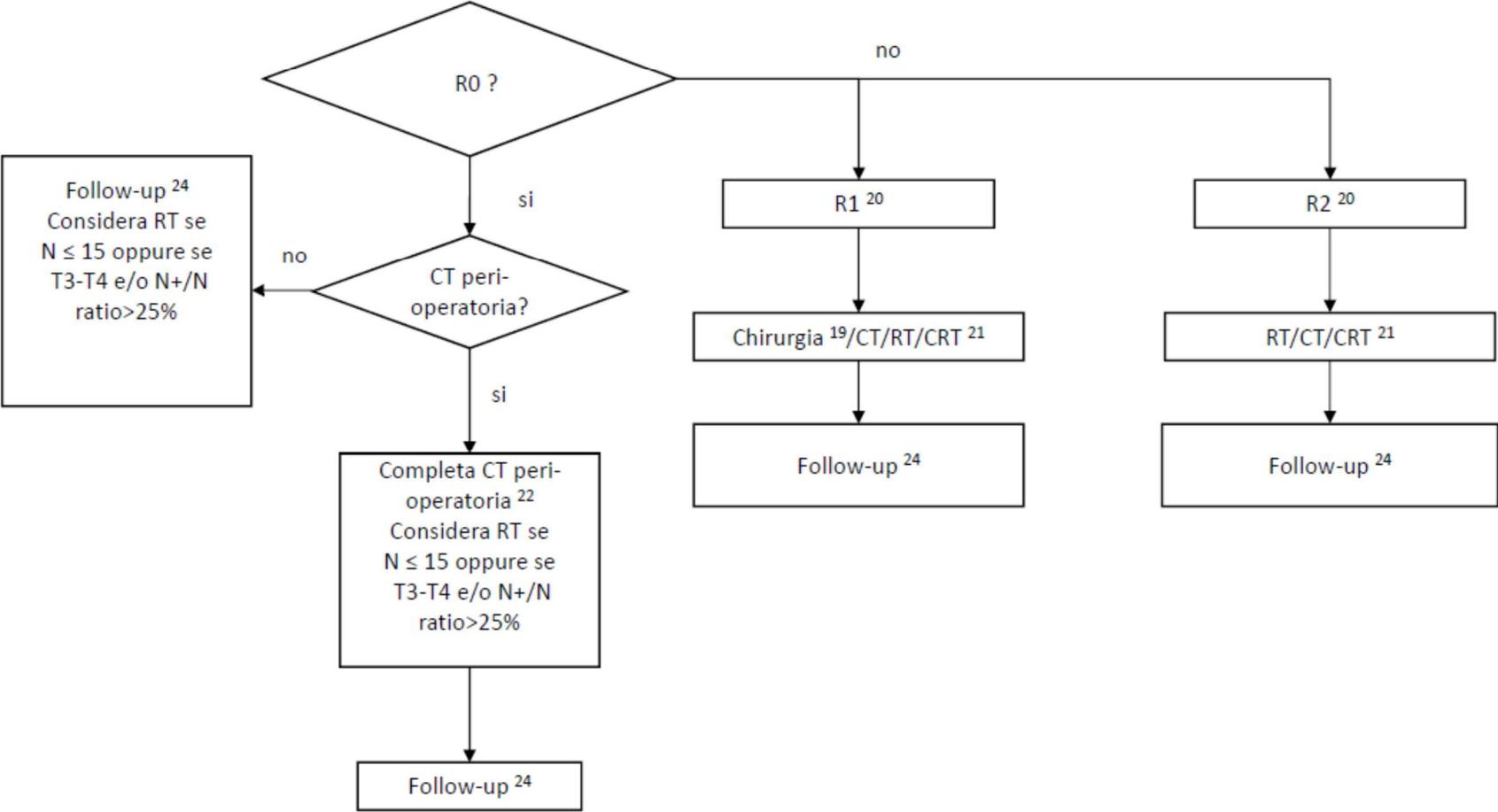
Mapa 5

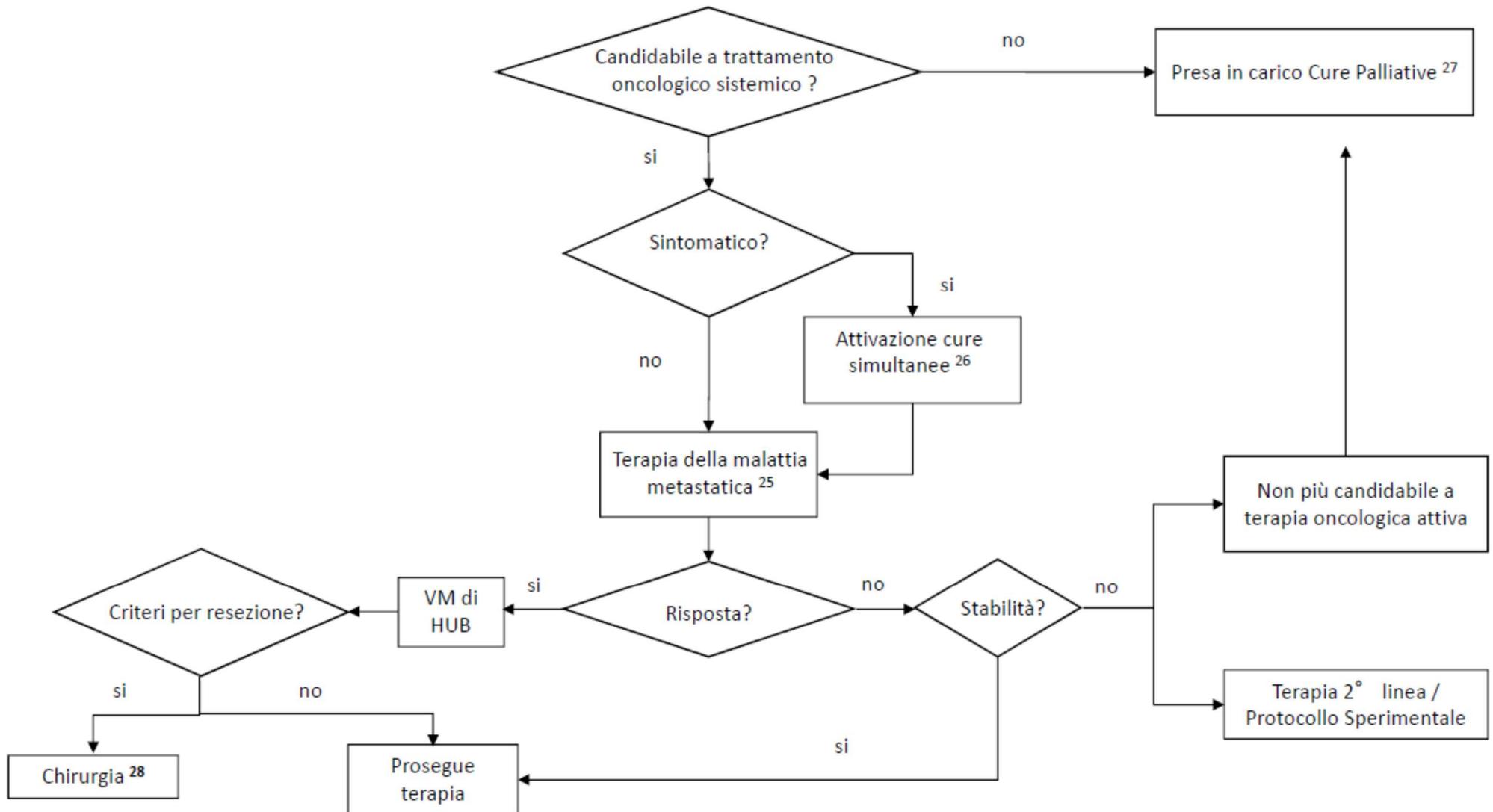
Mapa degli episodi clinici di Trattamento Adenocarcinoma e Siewert Tipo 3 cT3-4 N0, ogni T N+



Mappa 6

Mappa 5





NOTE

DIAGNOSI E GESTIONE DELLA PRECANCEROSI

NOTA 0. AVVIO DI PERCORSO DIAGNOSTICO PER PATOLOGIA GASTRICA POTENZIALMENTE NEOPLASTICA

Qualora un Medico di Medicina Generale o Specialisti (diverse branche) individuino un soggetto con sintomi/segni di allarme per neoplasia gastrica, egli entra in un percorso diagnostico che ha il fine di valutarne il rischio neoplastico.

L'invio allo specialista (Gastroenterologo o Chirurgo) avviene con richiesta (SSR) di esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS), con esame istologico delle biopsie eseguite. La classe di priorità prescrittiva è quella definita nell'art. 38 della Legge Regionale n. 30/2016 della Regione del Veneto e nei successivi provvedimenti attuativi per il governo delle liste di attesa.

In questa fase, si raccomanda di non richiedere la esecuzione di test sierologici appartenenti alla categoria dei marcatori tumorali. I marcatori disponibili hanno sensibilità e specificità inadeguate a questa fase diagnostica: la bassa sensibilità (risultato "negativo") non esclude la presenza di neoplasia; la bassa specificità (risultato "positivo") non è dirimente (falsi positivi da cause non-neoplastiche).

NOTA 1. INDICAZIONI ALLA EGDS: SINTOMI D'ALLARME E DISPEPSIA NON RESPONSIVA AL TRATTAMENTO

Linee guida internazionali individuano come sintomi di allarme che richiedono EGDS in breve tempo: i) disfagia, ii) vomito persistente iii) dispepsia associata a calo ponderale o anemia sideropenica. Poiché nelle fasi iniziali di malattia solo rari casi presentano un quadro clinico fortemente suggestivo, la EGDS è indicata anche in pazienti di età superiore ai 50 anni con dispepsia di nuova comparsa e persistente o con recente modificazione di sintomatologia nota.

L'art. 38 della Legge Regionale n. 30/2016 della Regione del Veneto e i successivi provvedimenti attuativi per il governo delle liste di attesa definiscono le specifiche cliniche per la corretta attribuzione della priorità di alcune prestazioni gastroenterologiche (tra cui l'EGDS).

Figura 1. Dall'Allegato A alla DGR n. 2854 del 28 dicembre 2012.

NOTA 2. FAMILIARITÀ (*Allegato A*)

Nel 10% dei pazienti con neoplasia gastrica è presente familiarità. Nell'1-3% dei casi, la neoplasia è parte di sindromi ereditarie ben definite a interessamento esclusivamente gastrico (tumore gastrico ereditario diffuso, tumore gastrico intestinale familiare, sindrome adenocarcinoma dello stomaco-poliposi prossimale) o con predisposizione neoplastica più generale (poliposi adenomatosa familiare, sindrome di Lynch, sindrome di Peutz-Jegher). Il sospetto di patologia ereditaria costituisce indicazione a indirizzare i pazienti (e le loro famiglie) a centri di riferimento specializzati.

Nei restanti casi familiari (assenza di trasmissione ereditaria) l'aumento del rischio di neoplasia è stimato 2-10 volte maggiore di quello della popolazione generale (variabilità geografica). L'incremento di rischio sembra persistere anche dopo correzione per fattori ambientali coinvolti nella oncogenesi gastrica (alimentazione, *H. pylori*, etc.).

In assenza di condizioni precancerose note, non vi sono elementi sufficienti per sostenere la necessità di screening o di follow-up di questi pazienti.

NOTA 3. CONDIZIONI PRECANCEROSE

Alcune malattie aumentano il rischio di tumore gastrico (**condizioni precancerose**). Esse sono: gastrite atrofica, ulcera gastrica e moncone gastrico residuo dopo resezione (soprattutto a lunga distanza dall'intervento). Non sono disponibili linee guida concernenti le indicazioni per la sorveglianza di questi pazienti.

Il carcinoma dello stomaco di tipo "sporadico" (= non legato a sindromi genetiche) si sviluppa attraverso un processo a più stadi ("cascata di Correa": gastrite cronica non-atrofica > gastrite cronica atrofica > neoplasia intra-epiteliale > neoplasia invasiva).

La gastrite atrofica (generalmente associata a metaplasia intestinale [MI]) è la conseguenza di infiammazione cronica della mucosa gastrica. La gastrite cronica atrofica è il terreno nel quale la grande maggioranza di carcinomi gastrici si sviluppa (**lesioni precancerose iniziali**).

La gastrite atrofica conferisce un incremento di rischio neoplastico di difficile stima, che correla con la severità/estensione della atrofia (vedi nota 5); in presenza di familiarità tale rischio aumenta di 7 volte. In caso di "estesa" atrofia/metaplasia è raccomandata la sorveglianza endoscopica (le linee guida europee indicano ogni 3 anni).

La displasia è una lesione precancerosa avanzata (lesione neoplastica senza evidenza di invasività). Il rischio neoplastico della displasia è significativamente più alto di quello delle lesioni precancerose iniziali.

Indipendentemente dall'età, i livelli sierici di PGA inferiori a 25 µg/L indicano di per sé la presenza di atrofia della mucosa del corpo gastrico. Qualora il PGA sia superiore a 25 µg/L ma inferiore a 70 µg/L la presenza di atrofia viene identificata con elevata probabilità da un rapporto PGA/PGC inferiore a 3. I pepsinogeni A (PGA o PGI, prodotto dalla mucosa del corpo gastrico) e C (PGC o PGII, prodotto dalla mucosa di antro e corpo gastrici) riflettono infatti la massa delle cellule parietali gastriche.

NOTA 4. CAMPIONAMENTO BIOPTICO

La EGDS (esame macroscopico) non consente di diagnosticare con accuratezza le lesioni precancerose, per tale motivo la EGDS deve essere associata a campionamento bioptico (con esame istologico) dello stomaco. Lo schema di campionamento più condiviso è quello proposto nel Sydney System (versione 1994). **Campionamento raccomandato:** 5 biopsie standard (biopsie antrali [piccola e grande curva], 1 biopsia angolare; 2 biopsie della mucosa del corpo [piccola e grande curvatura]). L'invio dei campioni bioptici va distinto per sede (utilizzare 2 contenitori: contenitore 1: biopsie dell'antro e dell'angulus; contenitore 2: biopsie del corpo). Eventuali prelievi di lesioni focali devono essere distinti per sede (Fig. 2 a).

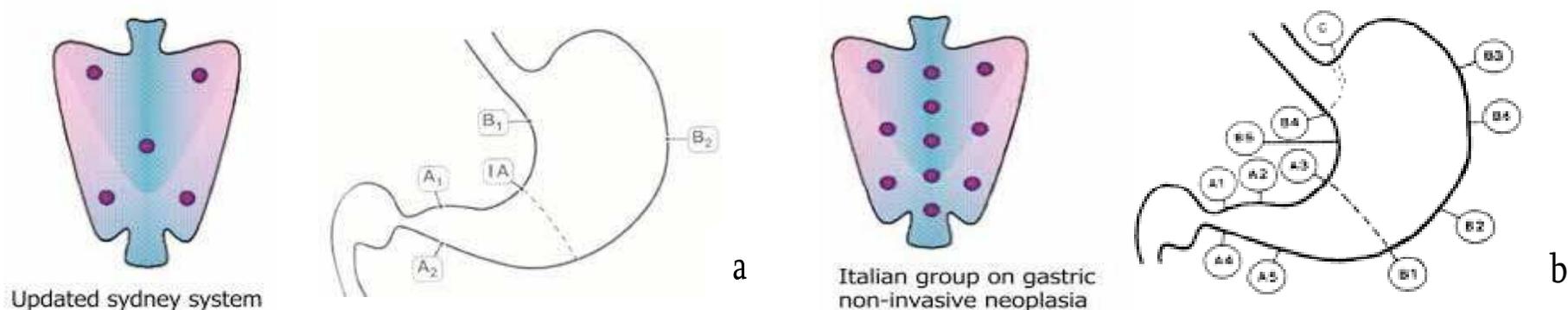


Figura 2. a) Campionamento bioptico standard (Sydney System); b) Campionamento bioptico esteso.

In casi selezionati (necessità di ottenere informazioni più dettagliate: follow-up di condizioni o lesioni precancerose, rivalutazione di linfomi-MALT), è obbligatorio un più esteso campionamento (Figura 2 b).

NOTA 5. CLASSIFICAZIONE DI ATROFIA/METAPLASIA INTESTINALE (OLGA STAGING SYSTEM)

La classificazione delle gastriti secondo il Sydney System non predice il rischio neoplastico. La stadiazione istologica delle gastriti prognostica il rischio di neoplasia (OLGA Staging). Numerosi studi associano un elettivo rischio neoplastico agli stadi-OLGA III e IV (lesioni precancerose iniziali); tali stadi richiedono sorveglianza endoscopica ogni 2 anni con protocollo standard mappaggio. Nei pazienti con gastrite autoimmune, il follow-up include lo stadio-OLGA II (prevenzione secondaria del carcinoma gastrico tipo I).

ATROPHY SCORE:		CORPUS BIOPSY SPECIMENS			
Score 0= no atrophy in any of the specimens obtained from the same compartment Score 1= atrophy involving 1–30% of the specimens obtained from the same compartment Score 2= atrophy involving 31–60% of the specimens obtained from the same compartment Score 3= atrophy involving >60% of the specimens obtained from the same compartment		Overall score of atrophy as assessed in 2 biopsy samples obtained from oxyntic mucosa			
		Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
ANTRUM BIOPSY SPECIMENS	Score 0	Stage 0	Stage I	Stage II	Stage II
	Score 1	Stage I	Stage I	Stage II	Stage III
	Score 2	Stage II	Stage II	Stage III	Stage IV
	Score 3	Stage III	Stage III	Stage IV	Stage IV
Overall score of atrophy as assessed in the 3 biopsy samples obtained from the antrum and from the angularis incisura					

Figura 3. OLGA Staging System.

NOTA 6. DISPLASIA/NEOPLASIA INTRA-EPITELIALE (LESIONI PRECANCEROSE AVANZATE)

La **displasia** (sinonimi accettati: Neoplasia non-invasiva [NiN]; Neoplasia intra-epiteliale [IEN]) è una lesione precancerosa avanzata (= tumore che non infiltra lo stroma). Nella classificazione della World Health Organization (WHO, 2009) è definita “**neoplasia intra-epiteliale**” (IEN) ed è distinta in due categorie da rischio crescente di carcinoma invasivo: i) IEN-di basso grado; ii) IEN-di alto grado. La displasia (di alto grado, in particolare) conferisce un rischio neoplastico molto elevato, che ne impone il trattamento (vedi dopo), dopo conferma istologica con secondo parere diagnostico. L’esame istologico può avere margini di incertezza sulla attribuzione di una lesione alla categoria delle precancerose iniziali (o a quella delle lesioni precancerose avanzate (=Displasia). In tali casi si adotta la definizione diagnostica di “lesione indefinita per neoplasia intra-epiteliale”. Il caso esce da questa categoria diagnostica “di parcheggio” con un successivo esame istologico (WHO consiglia immediato controllo endoscopico e istologico con più esteso mapping).

NOTA 7. ERADICAZIONE DI H. PYLORI

È provato che l'eradicazione di *H. pylori* riduce il rischio di adenocarcinoma gastrico. La terapia guarisce la infiammazione ed evidenze crescenti documentano anche regressione di lesioni precancerose iniziali. La terapia eradicante è raccomandata come prevenzione primaria del carcinoma gastrico. Il trattamento è anche raccomandato nelle lesioni precancerose avanzate (neoplasia intra-epiteliale) di basso e alto grado e nei pazienti precedentemente sottoposti ad asportazione di lesioni displastiche/neoplastiche avanzate.

La scelta del protocollo terapeutico (che include antibiotici) deve essere effettuata in base alla sensibilità e/o alle resistenze dimostrate nelle diverse popolazioni. Nelle zone ad elevato tasso di resistenza alla claritromicina (>15-20%, e tra di esse anche molte regioni italiane) la triplice terapia standard (durata di 7 giorni) non è più raccomandata come prima scelta.

Le opzioni terapeutiche di prima linea:

1. terapia sequenziale per 10 giorni (PPI + amoxicillina per 5 giorni, seguiti da PPI + claritromicina + metronidazolo per altri 5 giorni);
2. quadruplica terapia con bismuto per 10 gg (PPI + bismuto + tetraciclina + metronidazolo).
3. quadruplica terapia senza bismuto (terapia concomitante) per 10 giorni (PPI + amoxicillina + claritromicina + metronidazolo);

Le opzioni terapeutiche di seconda linea:

1. triplice terapia con levofloxacina per 10 giorni (PPI + levofloxacina + amoxicillina o tetraciclina per 10 giorni).

Dopo due fallimenti terapeutici, la terza linea deve essere scelta con coltura di *H. pylori*/antibiogramma.

Nelle gastriti atrofiche avanzate (stadi OLGA III-IV) la sensibilità dell'esame istologico nella identificazione di *H. pylori* è sensibilmente diminuita. I tali casi l'accertamento dello status-*H. pylori* deve essere confermato da test alternativi (sierologia, antigene fecale). La verifica di eradicazione non deve essere eseguita prima che sia trascorso 1 mese dalla terapia.

NOTA 8. FOLLOW UP

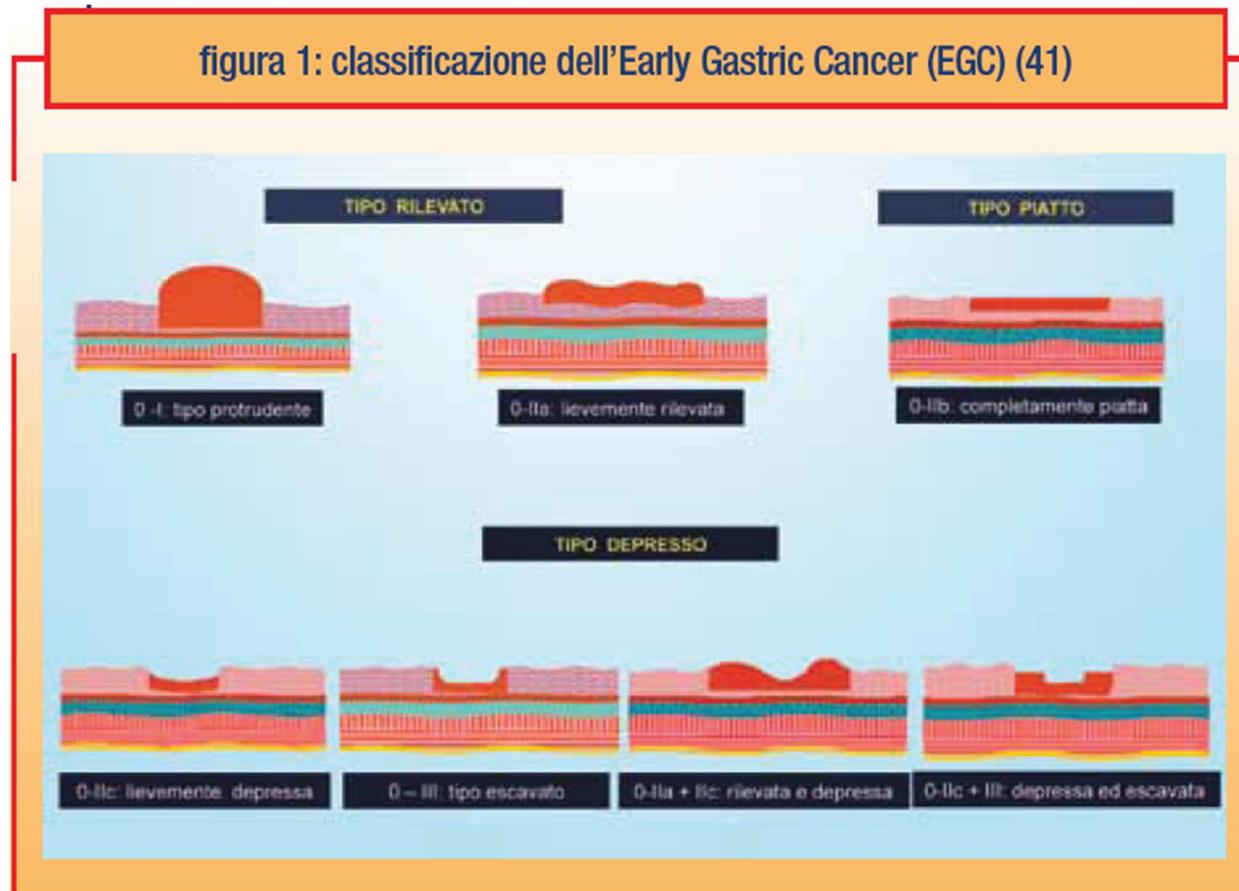
La EGDS con strumenti tradizionali non permette di identificare con accuratezza condizioni e lesioni precancerose. La cromoendoscopia, l'endoscopia con magnificazione e la narrow band imaging (NBI), hanno coerentemente dimostrato maggiore accuratezza diagnostica. La cromoendoscopia (con blu di metilene, acido acetico o altre soluzioni), anche associata a magnificazione, aumenta la sensibilità diagnostica. Tutte queste tecniche prolungano la durata della EGDS e richiedono adeguata esperienza; per tali motivi il loro utilizzo è attualmente ristretto a centri specializzati. Tutte le linee guida raccomandano che la valutazione endoscopica sia integrata da esteso mapping biptico (campionamento standard associato a ulteriori prelievi che devono sempre includere anche le lesioni focali). Tutti i contenitori devono essere distinti per sede di prelievo poiché è cruciale ricondurre la eventuale lesione neoplastica alla sua specifica sede anatomica.

NOTA 9. STADIAZIONE E TRATTAMENTO ENDOSCOPICO DI LESIONI VISIBILI CON DISPLASIA DI ALTO GRADO

Le displasie di alto grado associate a lesioni endoscopicamente evidenti costituiscono indicazione a trattamento endoscopico, mediante resezione mucosa (EMR) o dissezione sottomucosa ([ESD] metodica adeguata anche per il trattamento dell'early gastric cancer (EGC) limitato alla mucosa= T1a). (vedi nota 15)

L'ecoendoscopia (EUS, vedi sotto) definisce la estensione della lesione e ne conferma la non invasività (stadiazione pre-trattamento). L'EUS va eseguita da specialisti esperti che operano in centri di riferimento.

Sono trattabili endoscopicamente (EMR, ESD) le forme di EGC identificate nella classificazione di Parigi come I, IIa e IIb (vedi Tabella sottostante). (vedi nota 15)



ECOENDOSCOPIA

L'ecografia endoscopica (EUS) è il migliore dei metodi disponibili per lo studio della parete del tubo digerente. La accuratezza diagnostica della EUS è operatore-dipendente. La ecoendoscopia consente la diagnosi di Early gastric cancer (EGC), lesione che appare come ispessimento parietale gastrico limitato a mucosa e/o sottomucosa (= primi due-tre strati ecografici della parete). L'EUS identifica i linfonodi perigastrici e il liquido ascitico. Una recente metanalisi ha dimostrato che la accuratezza della EUS nella stadiazione del cancro gastrico è superiore alla quella di TAC e RMN (particolarmente stadi T1 e T4) e identifica i pazienti da sottoporre a resezione endoscopica e quelli con malattia neoplastica avanzata. La sensibilità dell'EUS con l'utilizzo di minisonde a elevata frequenza (>15 MHz) con risoluzione maggiore per gli strati superficiali nello stadio T1 rispetto a stadi più avanzati è pari all'87%. Nella valutazione di N, l'accuratezza di EUS non è superiore a quella della TC multistrato e alle nuove RMN, il vantaggio della EUS è quello di consentire un campionamento mirato delle lesioni (agoaspirato o agobiopsia di linfonodi sospetti, quando il risultato atteso cambia strategia terapeutica). L'EUS si è dimostrata utile nel selezionare i pazienti che andrebbero sottoposti a laparoscopia diagnostica, infatti, i pazienti con stadiazione EUS T1-T2, N0 hanno un rischio di metastasi peritoneali del 4% rispetto al rischio del 25% nei pazienti stadati come T3-T4, N+. Nei pazienti con cancro gastrico T1, un problema clinicamente rilevante è la differenziazione di T1m da lesioni T1sm, che consente di selezionare i pazienti da sottoporre a terapia endoscopica (EMR/ESD) ma purtroppo l'EUS non sembra in grado di differenziare i due gruppi.

NOTA 10. DISPLASIA DI ALTO GRADO SENZA LESIONE VISIBILE: SECOND OPINION

La diagnosi di displasia di alto grado richiede la conferma da parte di due anatomopatologi, di cui uno con esperienza elettiva nella specifica area diagnostica. La necessità di un secondo parere deriva dalle implicazioni cliniche della diagnosi (intervento endoscopico, qualora possibile, o chirurgico).

La richiesta di "second opinion" è a carico del curante e deve essere sempre formalmente espressa.

NOTA 11. TRATTAMENTO CHIRURGICO E ENDOSCOPICO

La displasia di alto grado (confermata) deve essere gestita in centri specializzati (centri di II livello).

Requisiti minimi di un centro endoscopico di II livello:

- Possibilità di sedazione profonda in assistenza anestesiológica
- Refertazione endoscopica che include i punti di repere (distanza da AD, parete, sede della lesione).
- Rispetto dei protocolli di campionamento biptico
- Rispetto dei protocolli di follow-up
- Campionamento biptico adeguato (almeno 6 biopsie) nelle lesioni non resecabili per via endoscopica tale da consentire un profiling molecolare

- Documentazione iconografica (immagini e video).
- Strumentazione endoscopica con possibilità di visione potenziata (NBI, FICE, High Scan) e magnificazione dell'immagine
- Ecoendoscopia

Requisiti minimi dei centri di esecuzione di mucosectomie/dissezioni sottomucose:

- applicazione delle Linee Guida ESGE in materia di resezione endoscopica (Assolute e Relative)
- provata esperienza in mucosectomie/submucosectomie
- elettiva esperienza nella diagnostica anatomo patologica

Nei casi di lesioni mucose a confini indefiniti (= impossibilità di eseguire EMS/SMD), si pone indicazione al trattamento chirurgico.

NOTA 12. ESTENSIONE DELLA SORVEGLIANZA

Non esistono allo stato attuale indicazioni sulla sospensione della sorveglianza

ADENOCARCINOMA

NOTA 13. ADENOCARCINOMA

Lesioni precancerose iniziali o avanzate: campionamento bioptico endoscopico e esame istologico

Obiettivo: Valutazione del rischio associato a lesioni pre-neoplastiche iniziali (atrofia) e avanzate (neoplasia intra-ghiandolare)

Protocollo di campionamento bioptico: i) 2 biopsie del compartimento antrale; ii) 1 biopsia dall'incisura angolare; iii) 2 biopsie del compartimento ossintico; iv) campionamento aggiuntivo di lesioni focali (identificate come da indici endoscopici). I campioni bioptici devono essere inviati distinti per sede: i) contenitore per campioni antrali e angolari; ii) contenitore per mucosa ossintica).

Il referto istologico deve includere:

- Riferimento del numero di campioni bioptici relativi a ciascuna sede anatomica (identificazione topografica come da referto endoscopico),
- *Status Helicobacter pylori* (Giemsa modificato, o Genta, o Warthin-Starry, o immuno-colorazione),
- Stadiazione della gastrite (OLGA-staging),
- Classificazione delle lesioni pre-neoplastiche avanzate secondo classificazione di Padova o WHO 2010 (i.e., displasia o neoplasia intra-epiteliale di basso e alto grado).

Esame istologico di adenocarcinoma

Il referto istologico deve includere:

- Istotipo della neoplasia (WHO, 2010),
- Grading della neoplasia (WHO, 2010),
- Nelle forme localmente avanzate/metastatiche: valutazione immunoistochimica e in ibridazione *in situ* dello *status* di HER2.

In considerazione della possibile eterogeneità di espressione di HER2 è consigliabile la valutazione di almeno 6 campioni bioptici ottenuti da aree diverse della neoplasia.

Esame istologico di biopsia di lesione metastatica

Il referto istologico deve includere:

- Istotipo della neoplasia secondo classificazione (WHO, 2010).
- Grading della neoplasia (WHO, 2010).
- Valutazione immunoistochimica e in ibridazione *in situ* dello *status* di HER2 qualora non fosse disponibile campionamento della neoplasia primitiva.

È necessario specificare che nell'ambito di questo PDTA dell'adenocarcinoma gastrico sono inclusi anche i tumori del cardias tipo Siewert III, ovvero i tumori cardiaci del versante gastrico.

Nel 1987, la classificazione anatomico-topografica di *Siewert e coll.* identificava come neoplasie del cardias gli adenocarcinomi la cui parte centrale è localizzata 5 cm prossimalmente o distalmente rispetto al cardias anatomico. I tumori di questa regione venivano poi distinti in tre sottotipipi: il tipo I in cui il centro della neoplasia si colloca tra 1 e 5 cm prossimalmente al cardias (adenocarcinoma dell'esofago distale), il tipo II in cui il centro del tumore è localizzato tra 1 cm prossimalmente e 2 cm distalmente rispetto al cardias (carcinoma vero del cardias) ed il tipo III in cui il centro si localizza tra 2 e 5 cm distalmente rispetto al cardias (carcinoma gastrico sottocardiale).

A differenza della classificazione di Siewert, il TNM del 2010, considera gli adenocarcinomi del cardias come tumori esofagei. Tuttavia, esistono numerose evidenze che i tumori del cardias comprendono un gruppo di entità anatomico-cliniche e biologiche distinte.

In particolare sulla base di numerosi dati clinico-patologici e di outcome, si è concordi nel ritenere che i tumori del cardias tipo Siewert III siano da considerare come tumori dello stomaco prossimale coinvolgenti la giunzione esofago-gastrica. Questo è confermato anche dalla più recente classificazione TNM (8° TNM).

Pertanto, mentre si rimanda al PDTA dedicato al carcinoma dell'esofago per ciò che riguarda i tumori Siewert I e II, gli adenocarcinomi del cardias tipo Siewert III saranno trattati nell'ambito di questo PDTA, condividendo sostanzialmente le indicazioni diagnostiche e terapeutiche con il cancro gastrico non cardiale.

NOTA 14. VALUTAZIONE DELLO STATO NUTRIZIONALE (*Allegato B*)

La prevalenza di malnutrizione nel paziente affetto da neoplasia gastrica varia dal 65-85% dei casi e dipende anche dallo stadio della neoplasia.

La malnutrizione, a sua volta, determina immunosoppressione, ritardata guarigione delle ferite, maggior tossicità da chemioterapia, aumenta il rischio di infezioni, peggiora la prognosi, aumenta la durata di degenza e il rischio di re-ospedalizzazione, peggiora la qualità di vita ed aumenta i costi sanitari.

Per tali motivi sarebbe opportuno effettuare uno screening nutrizionale precocemente, possibilmente concomitante alla diagnosi e ripetuto sistematicamente lungo il percorso del paziente.

Validi strumenti possono essere il MUST e l'NRS 2002, che considerano il peso attuale e il calo ponderale presentato, nonché l'entità degli apporti per os. In base poi al risultato dello screening il paziente andrà inviato al Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica di afferenza della struttura.

I pazienti idonei a intervento chirurgico andrebbero inviati al Servizio di Dietetica sia per supporto durante eventuale chemioterapia neoadiuvante sia per potenziale intervento nutrizionale/di immunonutrizione pre-intervento. Durante chemioterapia adiuvante, visto l'alto rischio di calo ponderale, il paziente deve essere seguito per impostare adeguato regime di alimentazione per os mediante counseling, o, in caso di insufficiente apporto, per pianificare supporto per via artificiale (enterale/parenterale). Dopo l'intervento chirurgico il paziente dovrebbe continuare ad essere seguito dal Servizio di Dietetica per la gestione delle conseguenze dell'intervento

stesso, quali il calo ponderale, la stasi gastrica e la dumping syndrome. Nel lungo termine il paziente deve continuare ad essere seguito poiché può verificarsi malassorbimento di lipidi, anemia soprattutto da deficit di vit B12, e osteopenia.

I pazienti con malattia avanzata in corso di chemioterapia, qualora nonostante l'intervento di counseling nutrizionale non siano in grado di soddisfare il 50-60% dei fabbisogni, sono candidati a nutrizione parenterale supplementale.

I pazienti con fase avanzata di malattia non suscettibili di trattamento chemioterapico sono candidati a nutrizione parenterale supplementale qualora la prognosi risulti superiore a 2-3 mesi.

NOTA 15. INDICAZIONI ALLA RESEZIONE ENDOSCOPICA (EMR-ESD) DELL'EARLY GASTRIC CANCER

Il trattamento endoscopico può essere un'alternativa alla chirurgia in alcuni casi di tumori dello stomaco precoci "Early Gastric Cancer" (EGC). Per EGC si definisce un adenocarcinoma gastrico confinato alla mucosa o alla sottomucosa dell'organo indipendentemente dallo stato linfonodale.

In particolare, l'asportazione endoscopica mediante resezione della mucosa (Endoscopic Mucosal Resection - EMR) o preferibilmente mediante dissezione della sottomucosa (Endoscopic Submucosal Dissection - ESD) può essere impiegata qualora l'EGC presenti specifici criteri clinico-patologici: tumori confinati alla mucosa (T1a), diametro ≤ 2 cm, istotipo intestinale, ben differenziato, assenza di ulcerazione (UL-). In tali casi, infatti, in base a dati di ampie casistiche chirurgiche, il rischio di metastasi linfonodali è da considerarsi assente. Tumori con queste caratteristiche costituiscono il criterio assoluto per l'indicazione alla resezione endoscopica.

La possibilità di proporre, in analogia con l'esperienza giapponese, la resezione endoscopica in caso di EGC con caratteristiche diverse da quelle del criterio assoluto, va considerata, allo stato attuale, ancora sperimentale.

Pertanto, in accordo con le linee guida Italiane GIRCG-SICO, quelle dell'NCCN e dell'ESMO, è ritenuta corretta l'indicazione alla resezione endoscopica solo in caso di early gastric cancer rispondenti ai criteri assoluti. L'ESD dovrebbe essere preferita all'EMR poiché associata ad un maggior numero di resezioni curative; a tal proposito, tuttavia, è da tenere in considerazione la difficile curva di apprendimento dell'ESD e la possibilità di una centralizzazione dei pazienti da trattare con questa metodica.

NOTA 16. RESEZIONE ENDOSCOPICA CURATIVA: CRITERI

Obiettivo: Valutazione della componente intra-ghiandolare e di quella invasiva.

Estensione topografica della lesione neoplastica (in profondità e laterale).

La mucosectomia deve essere orientata e adagiata su supporto (polistirolo/carta bibula) che ne conservi la topografia. Il patologo inchiostro il margine profondo della resezione. La resezione è ridotta in sezioni parallele (2-3 mm) perpendicolari all'asse maggiore. Ogni sezione macroscopica è identificata come tale e processata autonomamente (1 inclusione per una sezione).

Il referto anatomico-patologico deve includere:

- Reperto macroscopico e modalità di “riduzione” della mucosectomia/dissezione sottomucosa;
- Diametro maggiore della neoplasia (valutazione istologica);
- Esplicitazione di presenza di ulcerazione
- Istotipo della neoplasia Laurén (WHO 2010);
- Grading della neoplasia (WHO 2010);
- Esplicitazione di presenza di invasione di piccoli vasi angiolinfatici;
- Esplicitazione di presenza di invasione di invasione peri-neurale;
- Livello (i.e. profondità) di infiltrazione della neoplasia (TNM; 7a ed. 2009);
- Pattern di crescita della neoplasia secondo Kodama (1983);
- Stato dei margini (profondo e laterali);
- Presenza di neoplasia intra-epiteliale adiacente; se presente definirne il grado, estensione (focale/multifocale/diffusa) e rapporto con i margini laterali della exeresi;
- Valutazione dello status Hp.

Qualora l'esame istologico post-operatorio dimostri: i) pT1a; ii) diametro <2 cm; iii) assenza di ulcera; iv) istotipo intestinale; vi) neoplasia ben differenziata (=G1/G2); vii) assenza di invasione linfo-vascolare; viii) margini di resezione valutabili ed esenti da neoplasia; la resezione può essere considerata curativa e il paziente avviato al follow-up. Qualora mancasse uno dei criteri suddetti vi è indicazione alla chirurgia previa stadiazione clinico-strumentale e valutazione del performance status del paziente.

NOTA 17. ESAMI DI STADIAZIONE A_B

Qualora l'EGC non presenti caratteristiche che lo candidino al trattamento endoscopico o emerga all'EUS il sospetto di adenopatie locoregionali, si raccomanda la discussione multidisciplinare del caso e l'esecuzione di una TC torace ed addome stadiale.

La TC multislice (MDCT) toraco-addominale con mdc rappresenta la metodica di staging di scelta nello staging dei tumori gastrici (EGC >2 cm, AGC e carcinomi del cardias Siewert III). In virtù delle sue caratteristiche di non invasività e panoramicità, riesce ad identificare la lesione primitiva, definendo con accuratezza elevata le forme confinate nel contesto della parete dello stomaco e del cardias (T1-T2) da quelle che sconfinano all'adipe perigastrico o agli organi contigui (T3-T4). Inoltre, ha dimostrato una buona accuratezza nell'identificazione delle adenopatie sia loco-regionali che a distanza e un'accurato riscontro delle metastasi a distanza sia viscerali che peritoneali, con risultati tuttavia migliori nel riscontro delle metastasi viscerali rispetto alla carcinosi peritoneale. L'impiego di altre tecniche di Imaging nello staging, quali ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) o RM va considerato come di seconda scelta in casi selezionati (ad esempio: riscontro lesione epatica di difficile caratterizzazione alla MDCT), previa discussione multidisciplinare.

La MDCT rappresenta la metodica di prima scelta anche nel restaging dopo terapia neoadiuvante e nel follow up dopo gastrectomia totale. Nel caso del restaging, si raccomanda nella rivalutazione delle lesioni di avvalersi dei criteri RECIST, che considerano le variazioni di caratteristiche morfologiche e contrastografiche delle lesioni.

I possibili vantaggi della PET TC con 18F-FDG nella stadiazione/ristadiazione di malattia risiedono nell'eventuale upstaging e cambiamento della strategia terapeutica soprattutto in tumori con istologia intestinale/tubulare, di dimensioni > 30 mm e stadio T2-4 nello specifico nell'identificazione di:

- Linfonodi patologici o non definiti patologici secondo criteri dimensionali TC nelle stazioni 12 (legamento epatoduodenale), 13 (superficie posteriore della testa del pancreas), 14 (radice del mesentere), 15 (regione paracolica), 16 (aorta addominale);
- Metastasi viscerali a distanza non note (scheletriche o viscerali, fegato, polmoni, surreni, ovaie)
- Anomale ipercaptazioni gastriche da neoplasia gastrica misconosciuta in corso di indagini per altre patologie
- Possibile ruolo prognostico: bassa percentuale di recidive in pazienti FDG negativi dopo chirurgia
- Potenziale utilità nel riconoscere precocemente responders dai non responders tra i pazienti candidati alla chemioterapia neoadiuvante

In tale ottica bisogna ricordare che l'esecuzione di una PET TC è indicata nei casi in cui l'MTD lo ritenga utile. Lo studio FDG PET TC basale è necessario per valutare l'avidità di captazione della neoplasia limitando l'uso della PET nel follow-up ai soli pazienti che dimostrino un' elevato ipermetabolismo glucidico.

Gli Svantaggi, invece, della PET TC con 18F-FDG consistono in:

- Falsi negativi nelle istologie a bassa captazione, istotipo diffuso, infiltrante, mucinoso, ad anello con castone,
- Bassa sensibilità nella stadiazione N loco-regionale (linfonodi perigastrici),
- Bassa sensibilità nel riconoscimento dell'interessamento peritoneale di malattia per la bassa captazione delle lesioni, limitata risoluzione spaziale della metodica, per la frequente reazione fibrosa attorno alle lesioni (bassa sensibilità / alta specificità).

NOTA 17. B LAPAROSCOPIA

Le indagini strumentali utilizzate nella stadiazione del cancro gastrico hanno alcuni limiti di sensibilità nell'individuazione di metastasi soprattutto in merito alla carcinosi peritoneale. Pertanto, la laparoscopia è indicata per completamento della stadiazione in tutti i casi in cui vi sia il sospetto di carcinosi peritoneale senza documentazione strumentale sicura e nei pazienti con adenocarcinoma gastrico localmente avanzato da sottoporre a chemioterapia neoadiuvante/peri-operatoria. L'identificazione di metastasi alla laparoscopia stadiativa determina, infatti, il cambiamento dell'indicazione da chemio-terapia neoadiuvante/peri-operatoria a chemioterapia di prima linea per malattia metastatica.

Inoltre, la laparoscopia consente di effettuare prelievi per la valutazione della citologia peritoneale. La citologia peritoneale positiva (Cyt +) è considerata, anche in assenza di altre metastasi viscerali, malattia metastatica (stadio IV TNM). I pazienti con citologia peritoneale positiva dovrebbero essere esclusi dai protocolli di chemioterapia peri-operatoria per la malattia localmente avanzata resecabile. Per questi pazienti una chemioterapia preoperatoria seguita da una chirurgia con l'eventuale aggiunta di chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC) allo stato attuale potrebbe trovare indicazione.

NOTA 18. VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE

Il team multidisciplinare è una alleanza di tutti i professionisti coinvolti in una specifica patologia oncologica, il cui approccio alla cura del cancro è guidato dalla volontà di condividere decisioni cliniche basate sull'evidenza, e di coordinare la presa in carico del paziente in tutte le fasi del percorso di cura, incoraggiandolo a prendervi parte con un ruolo attivo. Il paziente con tumore dello stomaco deve essere preso in carico da un team multidisciplinare che si incontra periodicamente per la discussione dei pazienti.

Al termine sia degli esami di stadiazione che di ristadiazione dopo chemioterapia neoadiuvante/perioperatoria, nonché non appena disponibile referto istopatologico definitivo dopo resezione chirurgica, ciascun paziente deve essere discusso nell'ambito nel meeting multidisciplinare. La discussione consente, infatti, di velocizzare ed omogeneizzare il percorso terapeutico del paziente, riducendo la variabilità dei professionisti ed eventuali criticità organizzative.

Il "core" del team multidisciplinare è costituito da:

- Radiologo
- Endoscopista
- Anatomopatologo
- Gastroenterologo
- Chirurgo
- Oncologo

È inoltre fortemente raccomandata la presenza di:

- Radioterapista
- Medico Nucleare
- Nutrizionista
- Psicologo
- Case Manager

La presenza del gruppo multidisciplinare di patologia dovrà essere garantita all'interno di ogni centro di riferimento, che dovrebbe essere identificati in strutture che eseguono almeno un numero minimo di 20 interventi chirurgici annui per tumore gastrico maligno come indicato dal Piano Nazionale Esiti.

NOTA 19. TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'ADENOCARCINOMA GASTRICO E CARDIALE TIPO SIEWERT III

Chirurgia ad intento curativo

Tutti gli Early Gastric Cancers (EGC) che non rispettino i criteri standard per una resezione endoscopica o la cui resezione endoscopica non risulti curativa (R0, vedi Nota 16), i tumori stadiali T2 ed i tumori localmente avanzati (T3-T4 o N+) dello stomaco e del cardias tipo Siewert III non metastatici, sono candidati al trattamento chirurgico radicale (R0).

La classificazione della radicalità chirurgica è la seguente:

- RX: tumore residuo non valutabile
- R0: non tumore residuo
- R1: tumore residuo microscopico
- R2: tumore residuo macroscopicamente evidente

Per una chirurgia oncologicamente corretta dobbiamo considerare alcuni aspetti fondamentali:

1. i margini di resezione
2. la linfadenectomia
3. la resezione multiviscerale
4. la tipologia dell'approccio chirurgico (laparotomico vs laparoscopico)

1. La scelta tra una gastrectomia subtotale o totale ricade soprattutto sulla necessità di garantire margini liberi da malattia sufficienti. Il margine prossimale da rispettare in caso di EGC è di 2 cm dal punto più craniale della lesione, mentre per quanto riguarda il cancro gastrico avanzato, viene considerato sicuro un margine in vivo di 3 cm se si tratta di una lesione con istotipo intestinale con pattern di crescita espansivo e di 5 cm per tutti gli altri tumori. Recentemente le linee guida tedesche hanno proposto un margine prossimale di 8 cm nei tumori avanzati dello stomaco con istotipo diffuso di Laurèn, in relazione ad una tendenza dei tumori con questo istotipo ad una infiltrazione sottomucosa della parete gastrica. Tuttavia, anche mantenendo il criterio dei 5 cm, qualora vi siano dubbi sulla radicalità del margine di resezione prossimale, soprattutto nei tumori con istotipo diffuso, è indicato un esame istologico estemporaneo al congelatore.

Dopo la gastroresezione, le ricostruzioni gastro-digiunali secondo Billroth II rispetto alle ricostruzioni su ansa alla Roux sono gravate da

una maggiore incidenza di complicanze post-operatorie ed a distanza (edema dell'anastomosi con ritardo della ripresa dell'alimentazione, maggiore incidenza di dispepsia, nausea, vomito, dumping syndrome, minore recupero ponderale, maggiore incidenza di cancro del moncone secondario al reflusso biliare). Pertanto, dopo gastrectomia subtotali, il ripristino della continuità digestiva utilizzando la prima ansa digiunale "esclusa" secondo Roux con il confezionamento di un'anastomosi gastro-digiunale rappresenta la modalità di ricostruzione più indicata. Analogamente, dopo gastrectomia totale, il confezionamento di una anastomosi esofago-digiunale secondo Roux rappresenta la ricostruzione di scelta.

2 Per quanto riguarda la linfadenectomia da eseguire, è importante sottolineare che nella corrente classificazione AJCC/UICC viene raccomandata l'asportazione di almeno 16 linfonodi per poter stadiale correttamente una neoplasia gastrica. Una linfadenectomia limitata ai soli linfonodi perigastrici (D1, stazioni 1-7) (**Fig. 1**) non consente, nella stragrande maggioranza dei casi, una corretta stadiazione. Tuttavia l'indicazione alla linfadenectomia estesa D2 (**Fig. 1**) in Europa è stata lungamente dibattuta a causa dell'assenza di beneficio oncologico ed all'elevata morbi-mortalità riportata in due importanti trials clinici randomizzati che hanno comparato la D1 con la D2: i trials inglese (UK Medical Research Council trial) ed olandese (Dutch Gastric Cancer trial).

Solo recentemente le linee guida Europee indicano la linfadenectomia estesa D2 (stazioni 1-7, 8a, 9, 11p, 12a) (**Fig. 1**) come lo standard di trattamento del cancro gastrico localmente avanzato grazie ai risultati di alcune meta-analisi, che hanno preso in considerazione sia i risultati a lungo termine del trial olandese che i risultati di casistiche Europee di centri ad alto volume. Negli studi retrospettivi è stato, infatti, chiaramente dimostrato che la D2 può essere eseguita con una morbi-mortalità accettabile se non si effettuano spleno-pancreasectomie di routine, garantendo una corretta stadiazione ed un beneficio oncologico.

Anche per i tumori del cardias tipo Siewert III, la linfadenectomia raccomandata è la D2 che deve essere completata dalla rimozione dei linfonodi del mediastino inferiore. La possibilità di una linfadenectomia ancora più estesa (D2+ o D3) (stazioni linfonodali posteriori 8p, 12p, 13, 16) non è considerata lo standard e, per l'elevato rischio di complicanze associate, è riservata a casi selezionati con metastasi clinicamente documentate, dopo aver sottoposto il paziente a chemioterapia preoperatoria.

Riguardo il tipo di linfadenectomia da eseguire per gli EGC, le linee guida Giapponesi considerano la possibilità di dissezioni limitate D1 (linfonodi perigastrici e lungo l'arteria gastrica sinistra: stazioni 1-7) in caso di tumori a basso rischio di metastasi linfonodali. Questi sostanzialmente corrispondono a quei tumori con istotipo differenziato inclusi nei criteri extended per la resezione endoscopica, posto però che le indagini preoperatorie confermino la negatività linfonodale. Per tutti gli altri EGCs, viene indicata una linfadenectomia D1+ che prevede l'ulteriore rimozione dei linfonodi lungo l'arteria epatica comune ed il tripode celiaco (stazioni 8-9), nonché, in caso di gastrectomia totale, di quelli lungo l'arteria splenica prossimale (stazione 11p) (**Fig 1**) sempre se i linfonodi risultano clinicamente indenni. Tuttavia, qualora fosse riscontrata la positività clinica dei linfonodi, la linfadenectomia D2 è considerata mandatoria.

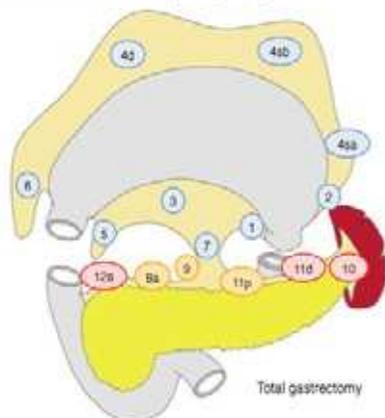
In relazione ai diversi sistemi istopatologici usati in Oriente ed Occidente ed ad un diverso comportamento biologico del cancro gastrico osservato nelle due realtà anche nelle forme precoci, le indicazioni ottenute da studi Orientali circa l'estensione della linfadenectomia per l'EGC, potrebbero risultare inappropriate nei paesi Occidentali. Pertanto, molte linee guida Europee a differenza di quelle Orientali, suggeriscono un approccio più standardizzato indicando la linfadenectomia D2 in tutti i casi di EGC candidati a resezione chirurgica.

Fig.1 Livelli di estensione della linfadenectomia secondo le Linee Guida Giapponesi

2.3.1.1 Total gastrectomy

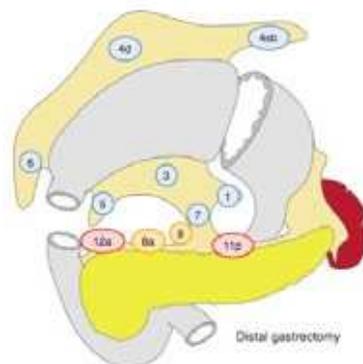
- D0: Lymphadenectomy less than D1
- D1: Nos. 1-7
- D1+: D1 + Nos. 8a, 9, 11p
- D2: D1 + Nos. 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a.

For tumors invading the esophagus, D1+ includes No. 110¹, D2 includes Nos. 19, 20, 110, and 111.



2.3.1.2 Distal gastrectomy

- D0: Lymphadenectomy less than D1
- D1: Nos. 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7
- D1+: D1 + Nos. 8a, 9
- D2: D1 + Nos. 8a, 9, 11p, 12a.



¹ No. 110 lymph nodes (lower thoracic para-esophageal nodes) in gastric cancer invading the esophagus are those attached to the lower part of the esophagus that is removed to obtain a sufficient resection margin.

3 La resezione multiviscerale si rende necessaria qualora la neoplasia infilti organi adiacenti (cT4b) o vi siano sospetti di possibile infiltrazione. Gli organi più comunemente coinvolti sono la milza, il fegato, il colon trasverso e la coda pancreatica. Una resezione multiviscerale è associata ad aumenta morbi-mortalità post-operatoria a fronte però di un significativo miglioramento della sopravvivenza qualora sia stata garantita una radicalità chirurgica (R0) e non vi sia l'evidenza clinica di coinvolgimento linfonodale massivo. Le complicanze maggiori sono legate alla pancreasectomia distale, che si associa ad elevate percentuali di fistole pancreatiche (dal 12,5 al 24,5%) e va quindi riservata solo a casi di diretta infiltrazione della capsula pancreatica. Per quanto riguarda la splenectomia è dimostrato che nella gastrectomia totale per cancro gastrico prossimale che non invade la grande curva non c'è inferiorità in termini di sopravvivenza tra i pazienti sottoposti a splenectomia e i pazienti in cui la milza viene preservata. Per questo la splenectomia viene riservata a pazienti con cancro gastrico avanzato del terzo superiore localizzato lungo la grande curva o nei casi in cui si sospetti un invasione d'organo o vi siano linfonodi dell'ilo splenico non asportabili preservando la milza.

La resezione del mesocolon, del colon trasverso, dei segmenti sinistri del fegato e del diaframma sono indicate in presenza di una infiltrazione per contiguità di questi organi.

4. La gastrectomia laparoscopica è un'opzione terapeutica per il cancro gastrico, soprattutto in Giappone e Corea dove è una realtà in rapida espansione.

Tuttavia, nonostante i numerosi report sui potenziali benefici di questa tecnica chirurgica, molti interrogativi risultano ancora aperti e i dati a disposizione sono troppo pochi per considerarla una procedura standard nella pratica clinica.

Considerazioni distinte, in particolare, vanno effettuate in relazione all'estensione della resezione laparoscopica (gastrectomia laparoscopica subtotale vs totale) ed allo stadio della neoplasia gastrica (Early Gastric Cancer vs Advanced Gastric Cancer).

a) *Gastrectomia Subtotale e Gastrectomia Totale laparoscopica per l'Early Gastric Cancer.*

La Laparoscopic Assisted Distal Gastrectomy (LADG) è l'intervento laparoscopico più frequentemente eseguito in caso di EGC. Allo stato attuale, sono stati pubblicati i risultati a breve termine di sei trials controllati randomizzati (RCTs), uno studio multicentrico del gruppo Coreano (KLASS) e diverse metanalisi sul confronto tra LADG e gastrectomia subtotale open (ODG) che riportano un vantaggio della LADG in termini di una minor perdita ematica intraoperatoria e di una più rapida ripresa post-operatoria con una morbilità postoperatoria comparabile tra le due procedure.

I dati disponibili sono, quindi, concordi nel considerare la LADG per EGC una valida scelta terapeutica (livello di evidenza 1+).

La Gastrectomia Totale Laparoscopica (LTG) trova una possibile indicazione per gli EGC del terzo prossimale dello stomaco.

In una recente meta-analisi ed in uno studio coreano retrospettivo, l'analisi dei sottogruppi di pazienti con EGC dimostra che la Gastrectomia Totale Laparoscopica (LTG) sembra fornire risultati sia a breve che a lungo termine sovrapponibili alla Gastrectomia Totale Aperta (OTG).

Tuttavia, a fronte dei risultati di fattibilità incoraggianti riportati da trials e studi retrospettivi prevalentemente Orientali, rimane da considerare che la LADG e la LTG sono procedure tecnicamente complesse che necessitano di una curva di apprendimento di almeno 40-90 casi.

b) *Gastrectomia Subtotale e Gastrectomia Totale laparoscopica per l'Advanced Gastric Cancer.*

L'utilizzo della laparoscopia nel trattamento del carcinoma gastrico avanzato incontra ancora diverse perplessità.

Un recente studio clinico retrospettivo, multicentrico condotto in Corea su 3000 pazienti evidenzia come i risultati a breve termine (morbilità e mortalità postoperatoria) e a lungo termine (sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia) sono sovrapponibili nel gruppo di pazienti con cancro gastrico avanzato sottoposti a resezione laparoscopica sia essa una Gastroresezione Subtotale o una Gastrectomia Totale, ed in quelli operati con tecnica aperta. Questi stessi favorevoli risultati a distanza vengono confermati in due recenti meta-analisi.

Tuttavia, al momento attuale, non ci sono ancora dati sufficienti per considerare sicuro ed oncologicamente ottimale l'approccio laparoscopico nel trattamento del cancro gastrico avanzato, soprattutto per tumori affioranti alla sierosa.

Affinchè la laparoscopia si affermi definitivamente anche nell'AGC è necessario attendere la conclusione di studi multicentrici di fattibilità, tuttora in corso, e di studi randomizzati prospettici, nonché l'acquisizione di specifiche abilità tecniche di chirurghi dedicati.

NB: Le indicazioni descritte sono valide a meno che non si sospetti un caso di Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC). In ogni caso in cui venga sospettata una forma di HDGC, deve essere considerata la gastrectomia totale indipendentemente dalla sede del tumore con esame istopatologico estemporaneo del margine di resezione prossimale per escludere persistenza di mucosa gastrica. Deve essere inoltre sottoposto il paziente a screening genetico per la ricerca di mutazioni del CDH1 e se positivo sottoporre a counseling genetico i consanguinei. Per i carriers di mutazioni germinali inattivanti il gene CDH1 è indicata la gastrectomia totale profilattica ([Allegato A](#)).

Indicazioni a ri-resezione chirurgica in caso di residuo tumorale microscopico (R1)

In presenza di malattia microscopica in corrispondenza del margine di resezione prossimale, una ri-resezione chirurgica è indicata a meno che non si tratti di una malattia con multiple metastasi linfonodali, in questo caso, infatti, la prognosi non è influenzata significativamente dall' R1 sul margine.

NOTA 20. VALUTAZIONE ISTOPATOLOGICA DEL PEZZO OPERATORIO DOPO GASTRECTOMIA

Obiettivi diagnostici: i) valutazione dello stato dei margini di exeresi; ii) valutazione dell'istotipo della neoplasia (almeno 3 campioni neoplastici); iii) valutazione istologica degli effetti della eventuale terapia neo-adiuvante; iv) stadiazione patologica della neoplasia; v) Valutazione ratio linfonodi metastatici/ totale asportati.

Le modalità di invio del materiale operatorio al Dipartimento di Anatomia patologica (fissato o non-fissato) è da concordare in sede locale. La dissezione delle stazioni linfonodali (fig.1) dovrebbe essere compiuta in sala operatoria con invio delle stazioni linfonodali distinte per sede (invio in contenitori separati). Le neoplasie resecate dopo terapia neoadiuvante devono essere esaminate in toto (sezioni seriate; spessore delle sezioni 3-4 mm)

Il referto anatomo-patologico include:

- Descrizione del reperto macroscopico e identificazione di ciascuna delle sedi campionate (identificate topograficamente [riferimenti anatomici]),
- Tipo macroscopico della neoplasia (secondo Borrmann),
- Diametro della neoplasia,
- Istotipo della neoplasia (WHO 2010),
- Istotipo della neoplasia secondo Lauren e pattern della crescita neoplastica secondo Ming (facoltativi),
- Grading della neoplasia (WHO 2010),
- Profondità di infiltrazione della neoplasia (riferimento anatomico),
- Esplicitazione di presenza di invasione di piccoli vasi angiolinfatici,

- Esplicitazione di presenza di invasione di grandi vasi (arterie e vene),
- Esplicitazione di presenza di invasione peri-neurale,
- Stato dei margini di resezione (prossimale, distale, omentale e circonfenziale),
- Numero e stato dei linfonodi esaminati (indicazione ratio metastatici/ totale asportati),
- Neoplasia residua (R0, R1 e R2),
- Grado di regressione della neoplasia dopo eventuale chemio-radioterapia neoadiuvante (secondo Becker o Mandard),
- Stadio patologico della neoplasia (pTNM 8a),
- Presenza di componente neoplastica intra-epiteliale adiacente;
se presente definirne il grado, estensione (focale/multifocale/diffusa) e rapporto con i margini della exeresi,
- *Status Helicobacter pylori*,
- Valutazione dello status HER2.

NOTA 21. INDICAZIONI A CHEMIOTERAPIA/CHEMIORADIOTERAPIA ADIUVANTE

Nel tumore gastrico pT2 N0 M0 con presenza di fattori di rischio (G3, invasione vascolo-linfatica, istotipo diffuso) e nei pT3N0 (50% rischio recidiva) o pN+ (70-80% rischio recidiva) la chemioterapia adiuvante ha dimostrato ridurre il rischio di recidiva ed aumentare la sopravvivenza a 5 anni del 10-15%, è pertanto raccomandata, sebbene non ci sia un consenso circa la strategia ottimale da utilizzare.

Gli schemi terapeutici da utilizzare sono ([Allegato C](#)):

- a) mFOLFOX6/XELOX
- b) CDDP + 5-FU,
- c) Monoterapia con Capecitabina o 5-FU.

La radioterapia in associazione a monochemioterapia con FU può offrire un miglior controllo locale della malattia, senza conferire un vantaggio in termini di sopravvivenza; andrebbe pertanto limitata alle seguenti indicazioni:

- nei pazienti con insufficiente campionamento linfonodale (<D2),
- N+ con N+/N ratio significativo >25%,
- in presenza di invasione linfonodale extracapsulare,
- in presenza di residuo di malattia R1 o R2.

Per la definizione delle tecniche, campi d'interesse, dosi della radioterapia vedi [Allegato D](#)

Riassumendo quindi, in base all'estensione della malattia definita con gli esami clinico-strumentali basali:

- stadio T1N0: solo chirurgia
- stadio T2N0: solo chirurgia, seguita eventualmente associare chemioterapia a scopo adiuvante se sono presenti fattori di rischio (grading elevato, invasione vascolare e perineurale).
- stadi T3-T4 N0 o N+: indicata chemioterapia perioperatoria o chemioradioterapia preoperatoria. In alternativa, può essere utilizzata una chemioterapia o chemio-radioterapia postoperatoria

NOTA 22. INDICAZIONI A TERAPIA NEOADIUVANTE/PERI-OPERATORIA

Nel tumore gastrico **cT3-T4 e/o N+** è consigliato considerare un trattamento chemioterapico perioperatorio, salvo complicazioni sul tumore primitivo (stenosi, ulcerazione con anemizzazione severa che determina una elevata probabilità di non riuscire a portare a termine la chemioterapia).

Gli schemi chemioterapici da utilizzare sono ([Allegato C](#)):

- FLOT
- mFOLFOX6/XELOX
- CDDP + FU\capecitabina

Si raccomanda una valutazione nutrizionale, prima di iniziare il trattamento chemioterapico (vedi nota 14)

NOTA 23. HIPEC

L'adenocarcinoma gastrico, in particolare se di istotipo diffuso secondo Laurèn, presenta uno spiccato tropismo per il peritoneo con elevata incidenza di positività della citologia peritoneale e di carcinosi peritoneale (PC). La chemioipertermia (HIPEC) è una procedura che prevede l'infusione intraddominale continua di chemioterapici (Cisplatino e Mitomicina C) ad una temperatura oscillante tra i 41,5 e i 42,5°C per circa un' ora in modo da sfruttare sinergicamente l'azione citotossica dei farmaci e del calore che ne consente una maggiore penetrazione intracellulare. Requisiti fondamentali per l'efficacia terapeutica dell' HIPEC sono un'adeguata citoriduzione chirurgica con residui macroscopici inferiori a 2,5 mm, per permettere un'adeguata penetrazione del farmaco nelle cellule e l'assenza di altre metastasi a distanza. A differenza però dell'utilizzo di tale pratica nel trattamento della carcinosi da neoplasia ovarica o associata al carcinoma mucinoso del colon dove i risultati ottenuti sono maggiormente consolidati, per quanto riguarda il carcinoma gastrico i dati a disposizione sono ancora da validare. Pertanto l'HIPEC è da riservarsi a casi selezionati in centri altamente specializzati.

NOTA 24. FOLLOW-UP POST GASTRECTOMIA

Anche se non vi sono evidenze scientifiche chiare, alcuni recenti studi concordano con il considerare utile il follow-up nei pazienti sottoposti a gastrectomia.

Il timing e la tipologia degli esami indicati nel follow-up del paziente dopo trattamento curativo per adenocarcinoma gastrico dipende dallo stadio patologico della malattia e dal tipo di trattamento.

- In caso di Early Gastric Cancer (pT1) sottoposto a resezione endoscopica curativa: esame clinico ed EGDS a 6 mesi dalla resezione endoscopica e poi annuale fino a 5 anni;
- In caso di Early Gastric Cancer (pT1N0) sottoposto a resezione chirurgica: esame clinico ed esami ematochimici* ogni 6 mesi per i primi 5 anni, TC torace-addome annuale per i primi 3 anni, dosaggi vitaminici * ed EGDS annuali per i primi 5 anni; pur essendo tale stadio gravato da un minimo rischio di localizzazioni replicative-recidive locali-linfonodali l'esecuzione della TC con cadenze annuale, permette, con una esposizione a radiazioni ionizzanti non elevata di diagnosticarne la presenza e/o diagnosticare la comparsa di eventuali ulteriori neoplasie in altri organi.
- In caso di tumori gastrici pT2-4 o pN+ sottoposti a chirurgia o a terapia multimodale: esame clinico, esami ematochimici* e TC torace-addome semestrali per i primi 5 anni; dosaggi vitaminici *EGDS annuale per i primi 5 anni.

Nel caso in cui venga riscontrata in corso di follow-up di pazienti sottoposti a gastroresezione la presenza di infezione da H. Pylori a livello della mucosa gastrica residua, è indicata l'eradicazione (vedi nota 7).

Per quanto riguarda i pazienti sottoposti a resezione chirurgica non curativa, il follow-up clinico-strumentale viene deciso caso per caso.

*** Nel follow-up del paziente operato per carcinoma gastrico sono da tenere in considerazione le conseguenze nutrizionali secondarie alla gastrectomia ([Allegato E](#)).**

NOTA 25. TERAPIA DELLA MALATTIA METASTATICA

Nei pazienti con tumore non operabile o in fase metastatica, gli obiettivi del trattamento sono rappresentati dal prolungamento della sopravvivenza, dalla palliazione dei sintomi e dal miglioramento della qualità della vita. In questa categoria di pazienti l'opzione terapeutica di riferimento è la chemioterapia che ha dimostrato, in diversi studi, di essere superiore alla sola terapia di supporto nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti, in particolare quando viene effettuata al momento della diagnosi piuttosto che al momento della comparsa dei sintomi.

In tutti i pazienti con malattia metastatica deve essere effettuata l'analisi dell'espressione di HER-2 mediante immunistochimica e FISH.

Chemioterapia di 1°linea (*Allegato C*)

HER TEST positivo (3+ oppure 2+ con FISH+):

- CDDP + 5-FU o CAPECITABINA + TRASTUZUMAB

HER TEST negativo:

- mFOLFOX6 o XELOX
- CDDP + 5-FU o capecitabina
- FLOT
- TCF/wTCF

Chemioterapia oltre la 1° linea (*Allegato C*)

I pazienti che progrediscono dopo una prima linea di terapia, possono essere candidati ad una seconda linea, e successive linee di trattamento, sulla base del performance status, del numero e sedi metastatiche, età, e delle condizioni cliniche generali.

In particolare la combinazione di Paclitaxel e Ramucirumab ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza nei pazienti con tumore dello stomaco trattati in seconda linea, rispetto al solo Paclitaxel.

Le combinazioni disponibili sono:

- PACLITAXEL+/- RAMUCIRUMAB (solo 2° linea)
- FOLFIRI/IRINOTECAN
- DOCETAXEL
- RAMUCIRUMAB in monoterapia

Pazienti anziani

Pazienti di età superiore a 70 anni, devono essere valutati con strumenti che permettono di valutarne lo stato globale di salute.

Strumenti di **screening rapido come il G8** (*Allegato F*) permette di orientare l'oncologo nella scelta del trattamento più opportuno e

stabilire il grado di tollerabilità dei trattamenti oncologici e definire l'attesa di vita in relazione al tumore e alle comorbidità associate. Per pazienti vulnerabili al G8 è consigliata una VGM estensiva attraverso la quale è possibile identificare tre categorie di pazienti:

- i soggetti fit, tollerano il trattamento chemioterapico standard, che ha dimostrato ottenere un beneficio simile a quello nei pazienti più giovani, in termini di risposta sintomatica, tasso di risposte e sopravvivenza ;
- i pazienti fragili, per i quali appare più indicata la sola terapia sintomatica e di supporto;
- tra questi due estremi si colloca la categoria di anziani vulnerabili per i quali si utilizzano trattamenti con dosaggio modificato in base al profilo di tossicità e alla riserva funzionale del paziente (trattamento monochemioterapico, generalmente una fluoro pirimidina).

NOTA 26. CURE SIMULTANEE

Per cure simultanee intendiamo l'Integrazione tra le terapie oncologiche attive e le cure palliative dal momento della presa in carico del paziente oncologico. Le cure simultanee si realizzano attraverso una valutazione del paziente. Dalla letteratura infatti si evince che una presa in carico precoce da parte dell'equipe di cure palliative dell'ammalato e della sua famiglia durante i trattamenti oncologici comporta benefici in termini di qualità di vita e del controllo dei sintomi, dell'ansia, della depressione. Tale integrazione (della quale fa parte anche il medico di medicina generale) trova luogo all'interno della divisione di oncologia dove si raccomanda la creazione di un ambulatorio di cure simultanee.

I criteri per attivare un programma di cure simultanee sono:

- o malattia avanzata non terminale
- o terapia antitumorali in corso
- o presenza di sintomi complessi
- o necessità di cure continuative

Le figure professionali coinvolte sono:

- o Oncologo medico
- o Medico palliativista della rete di cure palliative
- o Psicologo
- o Infermiere (che funge da case manager)
- o Nutrizionista
- o Altre figure (fisiatra, altro specialista)

Il Team garantisce la presa in carico globale del paziente e della famiglia, valuta i bisogni del paziente ed applicano la migliore strategia per il controllo dei sintomi ed il miglioramento della qualità di vita. Garantiscono inoltre la continuità tra ospedale e territorio attraverso la rete di cure palliative territoriale.

Il Team delle cure simultanee deve garantire la condivisione delle informazioni del paziente, necessarie per un tempestivo controllo dei sintomi e variazioni del trattamento, le decisioni prese, il passaggio a sole cure palliative, eventuali dimissioni protette.

NOTA 27. CURE PALLIATIVE

Le cure palliative si occupano in maniera attiva e totale dei pazienti colpiti da una malattia che non risponde più a trattamenti specifici e la cui diretta conseguenza è la morte. Il controllo del dolore, di altri sintomi e degli aspetti psicologici, sociali e spirituali sono di fondamentale importanza. Lo scopo delle cure palliative è il raggiungimento della miglior qualità di vita possibile per i pazienti e le loro famiglie. Rispettano la vita e considerano il morire un processo naturale. Il loro scopo non è quello di accelerare o differire la morte, ma quello di preservare la migliore qualità della vita possibile fino alla fine.

Per i pazienti affetti da neoplasia gastrica si raccomanda l'attivazione di un programma di cure personalizzato nell'intento di garantire il miglior trattamento possibile nel rispetto dei valori e dei desideri del paziente e dei propri familiari.

I criteri generali per definire la malattia terminale sono:

o Terapeutico:

esaurimento /assenza o non efficacia delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato,

o Clinico:

presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche caratterizzato da un indice di Karnofsky < 50,

o Prognostico:

previsione di sopravvivenza inferiore a tre mesi.

La decisione della sospensione delle cure oncologiche specifiche è una competenza dell'oncologo medico. Viene considerato inappropriato un trattamento oncologico specifico somministrato entro 30 giorni dal decesso così come un trattamento chirurgico proposto nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia finalizzato al miglioramento della qualità di vita del paziente.

NOTA 28. TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL CANCRO GASTRICO METASTATICO

Chirurgia ad intento curativo nel cancro gastrico metastatico

La chirurgia ad intento radicale (R0) può essere presa in considerazione anche per tumori dello stomaco metastatici nei seguenti casi:

- In casi di regressione strumentale delle localizzazioni metastatiche dopo chemioterapia preoperatoria;
- In casi di singola metastasi epatica sincrona, che non richieda un'epatectomia maggiore e che risulti stabile o in risposta dopo chemioterapia preoperatoria;
- in casi selezionati di carcinosi peritoneale limitata a pochi noduli nel compartimento sovramesocolico (PCI < a 6), la peritonectomia con chemioipertermia intraoperatoria (HIPEC) può essere presa in considerazione se vi è stabilità o regressione di malattia dopo chemioterapia preoperatoria.

In tutti questi casi, i pazienti devono essere indirizzati ad un centro hub e la valutazione deve essere effettuata caso per caso in ambito multidisciplinare.

Chirurgia ad intento palliativo

La gastrectomia palliativa nel paziente metastatico può essere presa in considerazione in presenza di sintomi come il sanguinamento o l'occlusione non trattabili con procedure endoscopiche.

Anche in caso di pazienti trattati con chemioterapia che risultino in risposta parziale sulle sedi metastatiche, la gastrectomia può trovare indicazione previa discussione in ambito multidisciplinare.

ALLEGATI

ALLEGATO A: LE FORME FAMILIARI ED EREDITARIE DI CARCINOMA GASTRICO

Storia familiare di carcinoma gastrico è presente in circa il 10% dei soggetti che si ammalano di tumore allo stomaco, ma solo il 3-5% dei casi riconoscono una forma ereditaria autosomica.

(Chun N et al. Cancer J 2012; 18: 355-363)

Nell'ambito della familiarità per carcinoma gastrico, delle forme per cui è possibile individuare una trasmissione ereditaria possono essere riscontrate nell'ambito delle seguenti sindromi neoplastiche ereditarie:

- **HNPCC**
- **Peutz Jeghers syndrome**
- **Juvenile Polyposis syndrome**
- **Li Fraumeni syndrome**
- **(Familial Adenomatous Polyposis coli –FAP-)**

HNPCC o Lynch syndrome: sindrome neoplastica autosomica dominante a penetranza incompleta caratterizzata da un eccesso, nello stesso soggetto e nella stessa famiglia, di neoplasie soprattutto coliche ed endometriali, ma anche gastriche, intestinali, di vie biliari e pancreas, ovaio. Le neoplasie tendono a presentarsi ad una età più giovane rispetto alla popolazione generale. HNPCC è causata da deficit del sistema del mismatch repair: i geni più frequentemente mutati in questa sindrome sono MLH1 ed MSH2.

La diagnosi di basa sulla storia neoplastica personale e familiare e il dubbio diagnostico si può confermare con il test dell'instabilità dei microsatelliti e con test immunocistochimici. Questi test preliminari sono diffusi in molti, non tutti i servizi di anatomia patologica nella Regione Veneto.

Sono disponibili in Veneto consulenza genetica per sindrome di Lynch e sequenziamento dei geni più frequentemente responsabili della sindrome, per la conferma diagnostica e per la ottimizzazione della sorveglianza a livello preclinico.

Nei soggetti affetti da sindrome di Lynch il rischio di sviluppare carcinoma gastrico nel corso della vita è del 5-10 % a seconda del gene mutato (Capelle LG et al. Gastroenterology 2010; 138: 487-92); il tipo istologico è generalmente intestinale.

Se il carcinoma gastrico è presente nella famiglia, si raccomanda EGDS ogni 1-2 anni a partire dai 25 anni.

Peutz Jeghers syndrome: sindrome neoplastica ereditaria rara a penetranza incompleta caratterizzata da pigmentazione mucocutanea orale ed alla punta delle dita che tende a diventare evanescente nell'età adulta e dalla presenza di polipi amartomatosi gastrointestinali. La malattia è determinata da una mutazione sul gene STK11 e si caratterizza per una elevata probabilità di sviluppare carcinomi in diversi organi, specialmente a livello pancreatico, gastrointestinale e genitale (Resta N et al. DigLiverDis. 2013 45(7):606-11). Le neoplasie tendono a presentarsi ad una età più giovane rispetto alla popolazione generale. Il rischio di sviluppare carcinoma gastrico nel corso della vita è del 29% (van Lier MG et al. Am J Gastroenterology, 2010; 105:1258-64); non ci sono dati sul tipo istologico più frequente. Si raccomanda EGDS ogni 1-2 anni a partire dai 25 anni.

Juvenile Polyposis syndrome: sindrome neoplastica ereditaria rara a penetranza incompleta.

La malattia è caratterizzata dalla insorgenza di polipi amartomatosi di tipo giovanile nel tratto gastrointestinale ed è determinata da mutazione nei geni SMAD 4 o BMPR1A.

I soggetti con Juvenile Polyposis vengono considerati a rischio di sviluppare carcinoma pancreatico, del colon, del piccolo intestino e dello stomaco. Il rischio è elevato ma non ben determinabile con i dati attualmente a disposizione. Le neoplasie tendono a presentarsi ad una età più giovane rispetto alla popolazione generale.

Si raccomanda EGDS ogni 1-2 anni a partire dai 25 anni.

Li Fraumeni syndrome: sindrome neoplastica ereditaria rara determinata da una mutazione germinale di p53. Essa è caratterizzata dall'insorgenza di un ampio spettro di neoplasie, sia ematologiche che tumori solidi, in età molto giovane. In rischio di ammalarsi di carcinoma gastrico è circa del 5% (Masciari S et al. GenMed 2011; 13:651-657).

Esistono, inoltre, 3 sindromi ereditarie di adenocarcinoma gastrico:

HDGC (hereditary diffuse gastric cancer): in questa malattia ereditaria l'istotipo della neoplasia gastrica è quello diffuso secondo Laurèn; una mutazione del gene CDH1 che codifica per la E-caderina si riscontra in circa il 40% dei casi che soddisfano i criteri diagnostici per HDGC. Nei soggetti portatori di mutazione la possibilità di sviluppare carcinoma gastrico è dell'80% nel corso della vita. Nelle donne c'è un elevato rischio di carcinoma lobulare della mammella (probabilità del 60% nel corso della vita). La diagnosi di HDGC è clinica e si basa sui seguenti criteri:

Criteri per diagnosi clinica di HDGC	
Due parenti affetti da <i>diffuse gastric cancer</i> , uno ad età < 50 anni	Tre parenti affetti da <i>diffuse gastric cancer</i> ad ogni età

Il test genetico per la ricerca della mutazione nel gene CDH1 deve essere offerto in caso di famiglie che rispondono ai criteri clinici per la diagnosi di HDGC ma anche in presenza, nei familiari di primo o secondo grado, di due o più casi di cancro gastrico indipendentemente dall'età di insorgenza, di cui almeno uno sia un *diffuse gastric cancer* ed inoltre ai casi di giovanili (<40 anni) di *diffuse gastric cancer*; ed ai casi con storia personale o familiare (parenti di 1^a e 2^a grado) di *diffuse gastric cancer* o *lobular breast cancer*, uno insorto < 50 anni. [Van der Post RS, et al. Med Genet 2015].

Sorveglianza: ai soggetti affetti da mutazione o ai parenti di primo grado dei soggetti ammalati, nelle famiglie con mutazione non nota, deve essere offerta sorveglianza con EGDS annuale. Tuttavia, in relazione alla possibile crescita intramurale dei tumori con istotipo diffuso di Laurèn, è stato riportato che l'accuratezza della sorveglianza endoscopica nell'identificazione delle lesioni neoplastiche non è elevata, pertanto, la gastrectomia profilattica è una opzione che deve essere considerata e discussa in tutti i carriers di mutazioni germinali patogenetiche del gene CDH1. Alle donne deve essere offerta sorveglianza per il carcinoma mammario dai 35 anni d'età.

GAPPS (Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach):

Condizione caratterizzata da decine di polipi fundici di fondo e corpo gastrico con antro, duodeno e colon risparmiati, associati ad adenocarcinoma gastrico. Per la diagnosi di GAPPS è necessario escludere altre sindromi poliposiche (specialmente PeutzJeghers e JuvenilePolyposis e FAP) ed escludere l'uso protratto di farmaci *protonic pump inhibitors* come causa della poliposi fundica. Il gene o i geni responsabili di GAPPS non sono stati individuati.

Si raccomanda EGDS annuale ai parenti di 1° grado degli affetti a partire dall'età giovane adulta e la discussione della gastrectomia profilattica quando compare la poliposi gastrica prossimale.

FIGC (Familial intestinal gastric cancer) : si tratta della trasmissione autosomica dominante del rischio di sviluppare carcinoma gastrico di tipo intestinale. La via metabolica responsabile di questa malattia ereditaria non è nota.

Si raccomanda EGDS annuale ai parenti di 1° grado degli affetti a partire dall'età giovane adulta.

Oliveira C et al. Lancet Oncol ; 2015; 16: e60-70; Stoffel EM. JCO 2015; 33: 1721-1728

Ying Cong Tan R and Ngeow J. WJGO 2015; 7: 153-160

Diagnosi di carcinoma gastrico insorto nell'ambito di una malattia neoplastica ereditaria:

La diagnosi di una malattia neoplastica ereditaria è fondamentalmente anamnestica e può essere confermata da test molecolari e/o immunoistochimici. La storia oncologica personale e familiare è quindi fondamentale per il sospetto diagnostico.

Carcinoma gastrico ereditario: livelli minimi di assistenza

- Stesura di anamnesi oncologica personale e familiare nei pazienti affetti da carcinoma gastrico, parenti di 1° e 2° grado
- Interpretazione dell'esame istologico
- Quantificazione del rischio e identificazioni di soggetti e famiglie ad alto rischio
- Offerta di visita multidisciplinare oncogenetica ai soggetti appartenenti a famiglie ad alto rischio
- Offerta di test genetici per confermare la diagnosi ed ottimizzare la sorveglianza preclinica nei parenti degli affetti
- Offerta di sorveglianza
- Discussione delle opzioni di *risk reducing surgery*
- Offerta della terapia

ALLEGATO B: PERCORSO NUTRIZIONALE DEL PAZIENTE NEOPLASTICO

NEOPLASIA E RISCHIO DI MALNUTRIZIONE

La prevalenza di malnutrizione nel paziente affetto da neoplasia varia dal 15% al 80% dei casi (von Haehling S, Anker SD: *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:159–67) e dipende sia dal tipo, dalla sede e dal grado del tumore. Secondo recenti stime, una malnutrizione di vario grado è presente nel 22.7% dei pazienti con tumore localizzato, nel 44.3% dei pazienti con cancro regionale e nel 45.9% con cancro metastatizzato (Hebuterne X et al: *JPEN* 2014;38: 196–204).

Anche la sede/organo interessato dalla neoplasia influenza in maniera significativa il rischio di malnutrizione.

Si stima che il 60-75% dei pazienti con neoplasia del capo-collo siano malnutriti; analogamente lo siano il 50-80% dei pazienti con neoplasia esofagea, il 45-60% di quelli con neoplasia polmonare, 20-22% degli affetti da neoplasia della mammella, 65-85% dei gastrici, 80-85% dei pancreatici, 30-60% dei colon-retto, 30-35% degli ematologici, 50-55% dei nefrologici, 9-15% degli urologici, 40-45% delle affette da neoplasia dell'ovaio (DeWys WD: *JAMA* 1980;244:374-6; Bozzetti F [SCRINIO Working Group] *Support Care Cancer* 2009;17:279-84).

EFFETTI DELLA MALNUTRIZIONE

La malnutrizione determina immunodepressione, ritardo di guarigione ferite (Schein PS et al: *Semin Oncol.* 1975;2:337–47), aumenta la citotossicità dei farmaci antineoplastici (Goiburu ME et al: *Nutr Hosp.* 2006;21:604–10; Schnadig ID et al: *Cancer.* 2008;113:2205–14; Paccagnella A et al: *Curr Opin Oncol.* 2011;23:322-30), aumenta il rischio di infezioni (Agarwal E et al: *Clinical Nutrition.* 2013;32:737-745; Correia MI et al: *Clin Nutr.* 2003;23:235-239; Kyle UG et al: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8:397-402; Lim SL et al: *Clin Nutr.* 2012;31:345-35), riduce la prognosi in tutti i tipi di tumore (Ross PJ et al: *Br J Cancer* 2004;90:1905–11; Di Fiore F et: *World J Gastroenterol* 2006;12:4185–90; Goiburu ME et al: *Nutr Hosp.* 2006;21:604–10; Schnadig ID et al: *Cancer.* 2008;113:2205–14), aumenta il periodo di ospedalizzazione e il rischio di re-ospedalizzazione (Correia MI et al: *Clin Nutr.* 2003;22:235–9; Marín Caro MM et al: *Clin Nutr.* 2007;26:289–301; Paccagnella A et al: *Support Care Cancer* 2010;18:837-45), riduce la qualità di vita dei pazienti (Peterson KM et al: *Head Neck* 2005;27:302–10; Donaldson SS et al: *Am J Dis Child.* 1981;135:1107–12) ed aumenta i costi sanitari (Correia MI et al: *Clin Nutr.* 2003;23:235-239; Chima CS et al: *J Am Diet Assoc.* 1997;97:975-980; Lim SL et al: *Clin Nutr.* 2012;31:345-35 ; Somanchi M et al: *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:209-216).

SCREENING NUTRIZIONALE ED INDICAZIONI SUL SUPPORTO NUTRIZIONALE PER IL PAZIENTE NEOPLASTICO

In un recente documento condiviso tra la AIOM-SINPE (Caccialanza R et al: *J Cancer* 2016;7: 131-135) sono state date indicazioni precise sulle modalità di valutazione dello stato nutrizionale e sul tipo di nutrizione da attuare.

In sintesi:

- a) Lo screening nutrizionale deve essere eseguito precocemente, possibilmente al momento della diagnosi, ripetuto sistematicamente (mediamente ogni circa 15 giorni) ed attuato da personale competente;

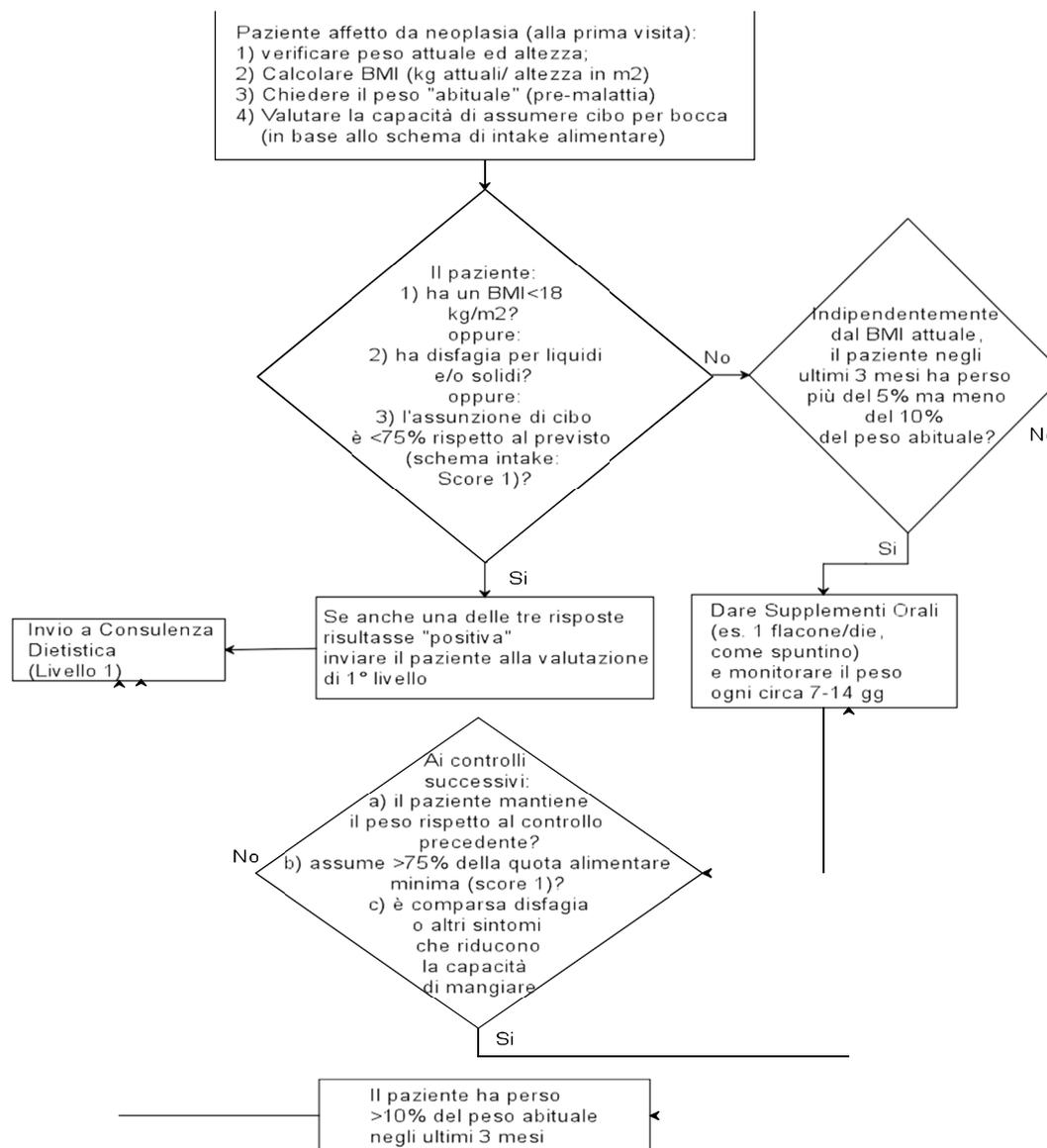
- b) Il supporto nutrizionale deve essere mirato sulle condizioni clinico-nutrizionali del paziente ed in base ai risultati attesi dal trattamento antineoplastico;
- c) Il supporto nutrizionale deve comprendere ogni tecnica nutrizionale, compreso l'utilizzo di supplementi orali e/o della nutrizione artificiale (enterale, parenterale parziale o totale); ogni tecnica deve essere utilizzata in base alla capacità del paziente di assumere cibo per bocca;
- d) Devono essere esclusi tutti i tipi di dieta ipocalorica, così come le diete "alternative anti-cancro" (ad esempio, macrobiotiche e/o vegane);
- e) Il supporto nutrizionale dovrebbe garantire un miglioramento della qualità della vita e/o l'aspettativa di vita del paziente ed essere eventualmente integrato con programmi di cure palliative.

Su questa base i pazienti andrebbero distinti in almeno tre categorie:

- Pazienti con prognosi infausta ai quali l'alimentazione/nutrizione artificiale ha lo scopo di migliorare la qualità di vita ed ha valenza palliativa. In questo caso la nutrizione andrebbe attuata solo finché il dolore risulti trattabile e concatenata con il programma di cure palliative;
- Pazienti in stato avanzato di malattia, non operabili, ma sottoposti ad un percorso di chemio-radioterapia a scopo curativo sebbene la prognosi a lungo termine sia probabilmente infausta;
- Pazienti in chemio-radioterapia neoadiuvante in attesa di intervento chirurgico: in questi pazienti, se il transito enterico è presente, oltre all'uso degli alimenti e dei supplementi (o integratori) orali, può essere associata una nutrizione enterale (generalmente mediante sonda naso-gastrica);
- Pazienti che richiedono immediato intervento chirurgico: in questo caso i pazienti vanno sottoposti a nutrizione enterale o parenterale (previo posizionamento di catetere centrale) e sottoposti nel postoperatorio a nutrizione artificiale, anche con l'utilizzo di eventuali digiunostomie (posizionate nel perio-peratorio).

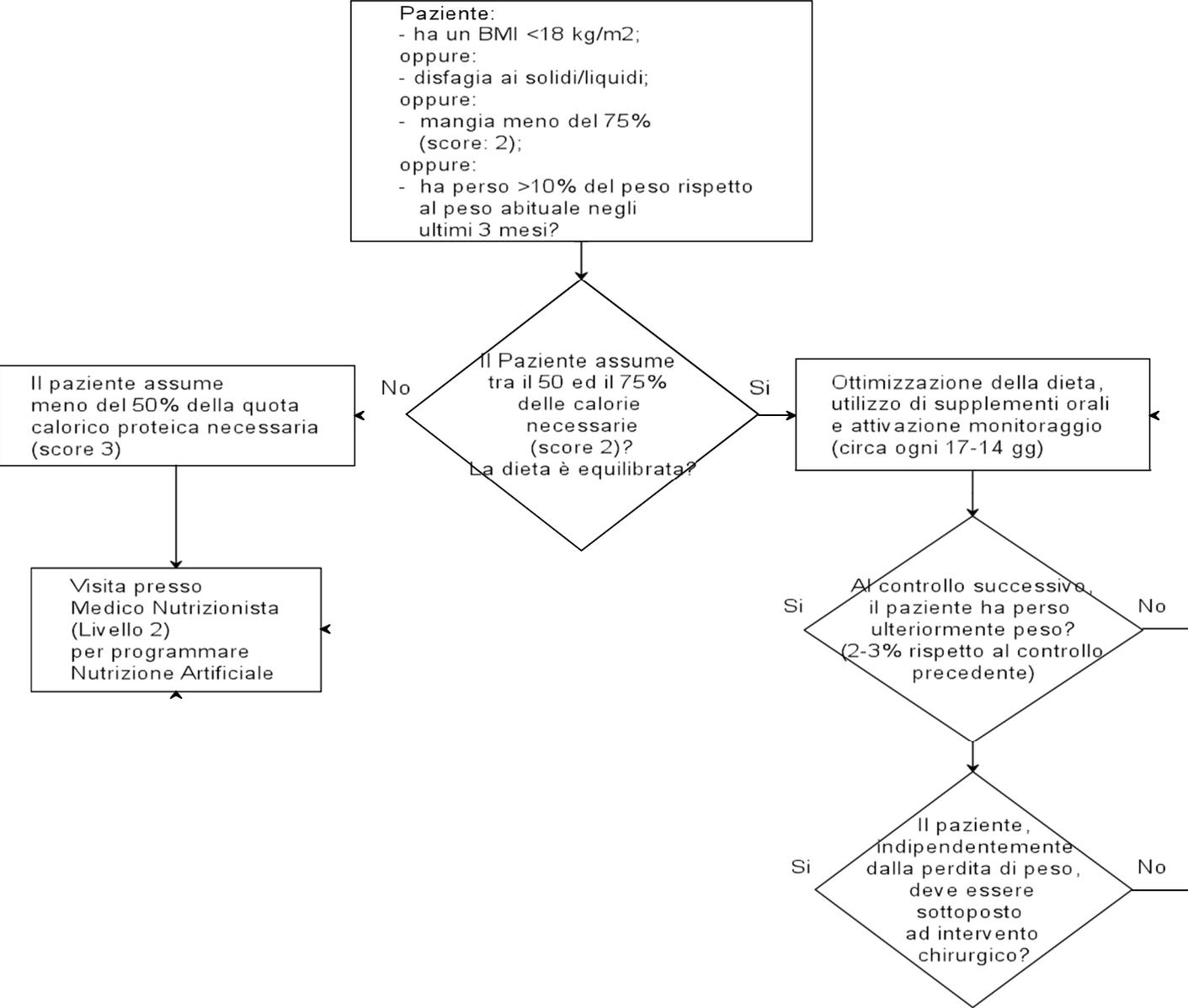
Le seguenti flow-chart comportamentali, suddivise in base alla tempistica dell'intervento, al rischio di malnutrizione e in base al prescrittore, devono essere utilizzate con adeguato senso critico. La valutazione dello stato di Malnutrizione è stato creato modificando il MUST (Malnutrition Universal Screening Tool; http://www.bapen.org.uk/pdfs/must/must_full.pdf) e la Procedura di Screening della Malnutrizione Per Pazienti Adulti Ospedalizzati, fatto dalla Regione Piemonte ([file:///C:/Users/apaccagnella/Downloads/procedura%20screening%20rischio%20nutrizionale%202009%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/apaccagnella/Downloads/procedura%20screening%20rischio%20nutrizionale%202009%20(1).pdf)).

LIVELLO 0 - SCREENING INFERMIERISTICO SUL RISCHIO DI MALNUTRIZIONE (DA ATTUARE AL MOMENTO DEL 1° SOSPETTO DI DIAGNOSI DI TUMORE)

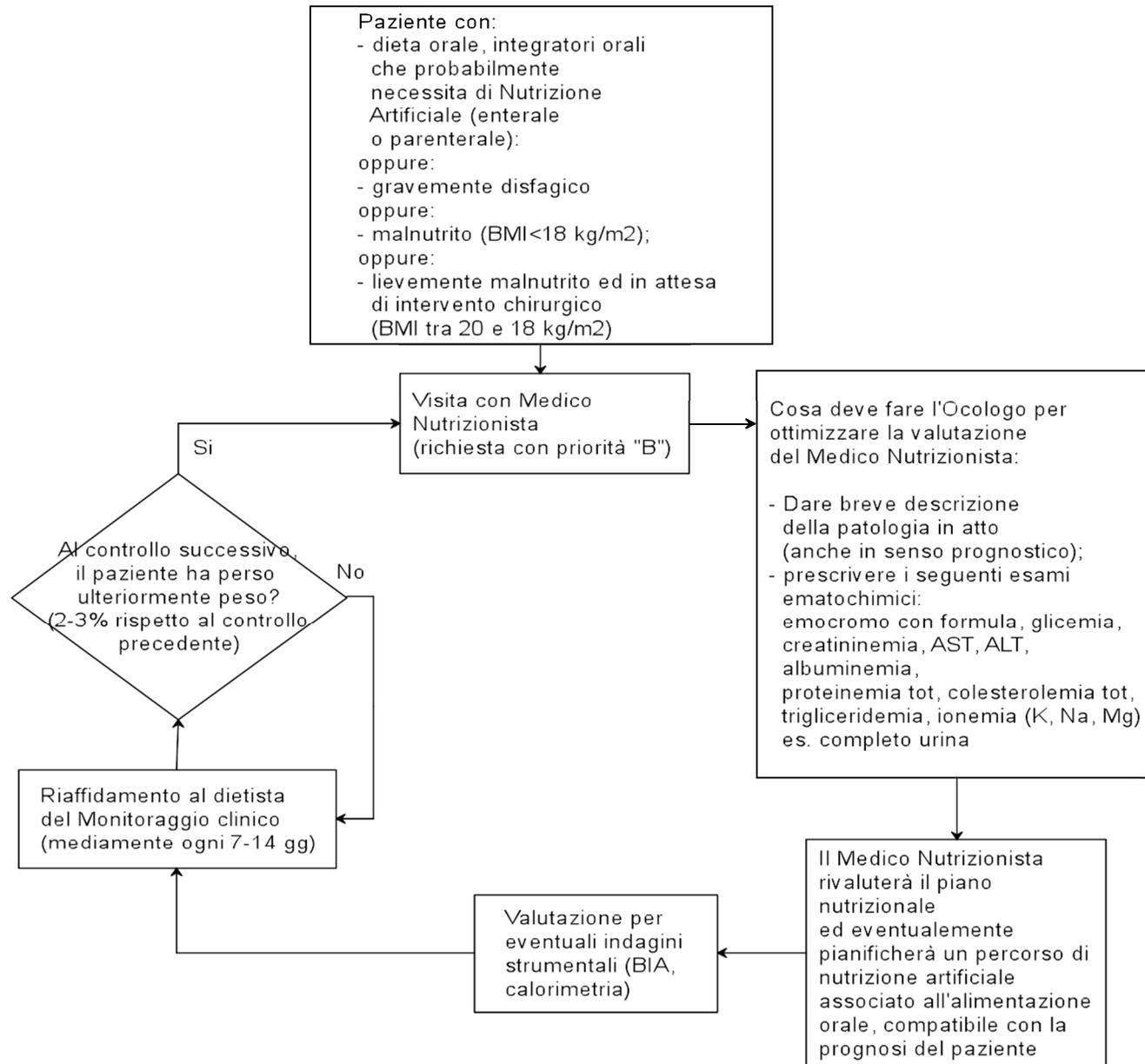


Nota: Gli Integratori o supplementi orali non devono essere oltre 2 flaconi/die e non possono essere dati gratuitamente al paziente per oltre 3 mesi dalla sospensione del trattamento chemio-radioterapico.

LIVELLO 1: SCREENING E CONSULENZA DIETISTICA

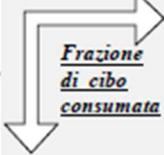
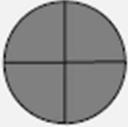
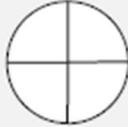


LIVELLO 2: VISITA DEL MEDICO NUTRIZIONISTA



VALUTAZIONE DELL'INTAKE ALIMENTARE

Per valutare l'intake alimentare, compilare questo schema, chiedendo al paziente le quantità di cibo che è stata assunta nei 5 giorni prima della visita:

											
Colazione	Latte o Caffelatte	<input type="checkbox"/>	2	----	<input type="checkbox"/>	1	----	<input type="checkbox"/>	0		
	Biscotti o Fette biscot.	<input type="checkbox"/>	2	----	<input type="checkbox"/>	1	----	<input type="checkbox"/>	0		
Pranzo	Primo piatto	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	0
	Secondo piatto	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	0
Cena	Primo piatto	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	0
	Secondo piatto	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	0
TOTALI											

In base ai totali ottenuti:

Risultato	Score	Score
Da 0 a 16 punti	Score 0	Competenza infermieristica
Da 15 a 10 punti	Score 1	
Da 9 a 5 punti	Score 2	Competenza dietistica
<5	Score 3	Valutazione Medico nutrizionista

ALLEGATO C: SCHEMI TERAPEUTICI

Trattamento standard nel setting adiuvante

XELOX	Oxaliplatino 130 mg/mq ev g1 Capecitabina 2000 mg/mq per os gg 1-14 q21d per 8 cicli
mFOLFOX6	Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1, 5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, 5-FU 2400 mg/mq ev in i.c. di 46 h g1 Acido folinico 200 mg/mq ev g1 q14d per 12 cicli
CISPLATINO + 5-FLUORURACILE	Cisplatino 1000 mg/mq ev g1, 5-FU 1000 mg/mq/die ev i.c. di 5 gg q21 per 12 cicli
CISPLATINO + 5-FLUORURACILE (regime De Gramont)	Cisplatino 60 mg/mq ev g1, 5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, 5-FU 2400 mg/mq ev in i.c. di 46 h g1, Acido folinico 200 mg/mq ev g1, q14d per 12 cicli
5-FLUORURACILE	5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1 5-FU 2400 mg/mq ev in i.c. di 46 h g1 Acido folinico 200 mg/mq ev g1, q14d per 12 cicli
CAPECITABINA	Capecitabina 2500 mg/mq per os g 1-14 q21d per 8 cicli
5-FLUOROURACILE + RT	5-FU 225 mg/m2/die ic protratta per tutta la durata della RT (5 settimane circa)

Trattamento standard nel setting neoadiuvante/perioperatorio

FLOT	Docetaxel 50 mg/mq ev g1, Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1, 5-FU 2600 mg/mq ev in i.c. di 24 h g1 Acido folinico 200 mg/mq ev g1 q14d per 4 cicli preoperatori e 4 cicli postoperatori
mFOLFOX6	Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1, 5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, 5-FU 2400 mg/mq ev in i.c. di 46 h g1 Acido folinico 200 mg/mq ev g1 q14d per 6 cicli preoperatori e 6 cicli postoperatori
XELOX	Oxaliplatino 130 mg/mq ev g1 Capecitabina 2000 mg/mq per os gg 1-14 q21d per 4 cicli preoperatori e 4 cicli postoperatori
CISPLATINO + 5-FLUORURACILE	Cisplatino 100 mg/mq ev g1, 5-FU 800 mg/mq/die ic di 5 gg q28d per 2 cicli preoperatori e 4 cicli postoperatori
CISPLATINO + CAPECITABINA	Cisplatino 80 mg/mq ev g1, Capecitabina 2000 mg/mq per os, in due dosi giornaliere, gg. 1-14, q21d per 4 cicli preoperatori e 4 cicli postoperatori

Schemi di trattamento standard per la fase metastatica in prima linea

CISPLATINO + 5-FLUOROURACILE + TRASTUZUMAB (neoplasie HER-2 +)	Cisplatino 80 mg/mq ev g1, 5-FU 800 mg/mq/die i.c. di 5 gg. , Trastuzumab 8 mg/kg 8 per il primo ciclo, poi 6 mg/kg q21d
CISPLATINO + CAPECITABINA + TRASTUZUMAB (neoplasie HER-2 +)	Cisplatino 80 mg/mq ev g1, Capecitabina 2000 mg/mq per os, in due dosi giornaliere, gg. 1-14, Trastuzumab 8 mg/kg ev per il primo ciclo, poi 6 mg/kg q21d
mFOLFOX6	Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1, 5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, 5FU 2400 mg/mq ev in i.c. di 46 h g1 Acido folinico 200 mg/mq ev g1 q14d
XELOX	Oxaliplatino 130 mg/mq ev g1 Capecitabina 2000 mg/mq per os gg 1-14 q21d
CISPLATINO + 5-FLUORURACILE (regime De Gramont)	Cisplatino 60 mg/mq ev g1, 5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, 5-FU 2400 mg/mq ev in i.c. di 46 h g1, Acido folinico 200 mg/mq ev g1, q14d
FLOT	Docetaxel 50 mg/mq ev g1, Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1, 5-FU 2600 mg/mq ev in i.c. di 24 h g1 Acido folinico 200 mg/mq ev g1 q14d

TCF	Docetaxel 75 mg/mq ev, g.1 Cisplatino 75 mg/mq ev, g.1 5-FU 1000 mg/mq/die ic di 5 gg q21d
wTCF	Docetaxel 35 mg/mq gg. 1, 8, 15 Cisplatino 25 mg/mq gg. 1, 8, 15 5-FU 200 mg/mq/die in i.c. di 7 gg q21d

Schemi di trattamento standard per la fase metastatica in linee successive alla prima

PACLITAXEL + RAMUCIRUMAB	Ramucirumab 8mg/kg ev g1, 15 Paclitaxel 80mg/mq g1, 8, 15 q28d
RAMUCIRUMAB	Ramucirumab 8mg/kg ev g 1, 8 q14d
FOLFIRI	Irinotecan 180 mg/mq ev g.1 5-Fluorouracile 400 mg/mq ev in bolo g.1, 5-Fluorouracile 2400 mg/mq ev in i.c di 46 h g.1 Acido folinico 200 mg/mq ev g1, q14d
IRINOTECAN	Irinotecan 250–350mg/mq ev g1 q21d OPPURE Irinotecan 150–180mg/mq ev g1 q14d OPPURE Irinotecan 125mg/mq ev g 1,8 q21d+
Docetaxel settimanale	Docetaxel 35 mg/mq ev gg. 1, 8, 15 q28d

ALLEGATO D: RADIOTERAPIA

La chemioradioterapia postoperatoria costituisce una significativa opzione terapeutica nei pazienti operati per carcinoma gastrico. In questo setting il ruolo della radioterapia non è però stato ancora completamente definito e gli studi disponibili riportano risultati non sempre concordi sulla sua capacità di aumentare, rispetto alla sola chemioterapia, la DFS e/o OS. Va però sottolineato che le casistiche non sono omogenee e differiscono in maniera sostanziale per qualità della chirurgia eseguita (in particolare per il tipo di linfadenectomia), per composizione istologica e anche per l'appartenenza dei pazienti a gruppi raziali diversi.

In attesa degli studi randomizzati in corso, sembra ragionevole assumere che la radioterapia, associata alla chemioterapia, rappresenta una significativa opzione terapeutica per i pazienti ad alto rischio dopo chirurgia radicale (stadio T3-4 e/o N+ con N/N+ ratio significativo >25%) o dopo chirurgia non adeguata per linfadenectomia <D2 oppure con residuo di malattia R1 (per quest'ultimo gruppo di pazienti vedi nota 22).

Set-up

- da preferire la posizione supina con le braccia sopra la testa e almeno un supporto dedicato per la stabilità di gambe e piedi;
- quando possibile è fortemente consigliato l'utilizzo di sistemi di immobilizzazione personalizzati per migliorare la riproducibilità giornaliera;
- consigliato il digiuno da almeno 3 ore, per minimizzare la distensione gastrica, così da ridurre il volume tumorale e migliorare la riproducibilità del trattamento.

Individuazione dei volumi di interesse

Acquisizione TC:

- Si raccomanda l'acquisizione delle scansioni TC, mediante TC/Simulatore e con paziente in condizioni di set-up, da D1 a L4 così da includere adeguatamente gli organi a rischio.
- L'utilizzo di mezzo di contrasto per via endovenosa o per OS, dovrebbe essere utilizzato in tutti i casi in cui può facilitare l'individuazione del target.
- Un'acquisizione 4D-CT consente di valutare i movimenti d'organo e quindi di individualizzare l'ITV per ogni singolo paziente.

Nella definizione dei volumi radioterapici, il CTV verrà definito sulle scansioni TC integrando le immagini degli esami di stadiazione iniziale preoperatoria, inclusa la EGDS (EUS, TC, TC-PET), la descrizione dell'intervento chirurgico e il report anatomico-patologico. Il CTV deve includere lo stomaco residuo (se gastrectomia sub-totale), anastomosi e letto tumorale, e le stazioni linfonodali elettive.

- Per i **tumori del 3° prossimale**, il CTV dovrà includere l'eventuale stomaco residuo con le relative stazioni linfonodali perigastriche non asportate, l'anastomosi e le stazioni dell'arteria gastrica sin., arteria epatica, tripode celiaco, ilo splenico, arteria splenica (7,8,9,10,11). Nei casi N+ si dovranno comprendere anche le stazioni infradiaframmatiche, del peduncolo epatico e para-aortiche (19,12,16a1) e se N+/N Ratio >25% anche i linfonodi para-aortici (16a2). Nei casi N+, ma con anche presentazione posteriore di malattia, devono essere inclusi anche i pilastri ed il letto tumorale. In caso di gastrectomia sub-totale l'inclusione dello stomaco residuo può essere omessa solo in casi selezionati dove i margini chirurgici risultano >5 cm all'esame istopatologico e con linfadenectomia D2>25 LFN; lo stomaco residuo va sempre incluso se i margini, nel report anatomo-patologico, non vengono specificato, e/o se T4 e/o N+.
- Per i **tumori del 3° medio**, il CTV dovrà includere sempre l'eventuale stomaco residuo con le relative stazioni linfonodali perigastriche non asportate, l'anastomosi e le stazioni dell'arteria gastrica sin., arteria epatica, tripode celiaco, ilo splenico, arteria splenica, peduncolo epatico, pancreatici posteriori, arteria mesenterica superiore (7,8,9,10,11,12,13,14). Nei casi N+ si dovranno comprendere anche i linfonodi pancreatici anteriori e i paraortici (17,16a2) e se N Ratio >25% anche i linfonodi paraortici (16b1). In caso di N+ e presentazione posteriore di malattia, includere il letto tumorale con corpo/testa del pancreas.
- Per i **tumori del 3° distale**, il CTV dovrà includere l'eventuale stomaco residuo con le relative stazioni linfonodali perigastriche non asportate, l'anastomosi, un margine di 3-5 cm sul moncone duodenale e i linfonodi delle stazioni dell'arteria gastrica sin., arteria epatica, tripode celiaco, arteria splenica prossimale, peduncolo epatico, pancreatici posteriori, arteria mesenterica superiore e paraortici (7,8,9,11p,12,13,14,16a2). Nei casi N+ si comprenderanno anche i linfonodi pancreatici anteriori (17) e se N Ratio >25% anche i linfonodi paraortici (16b1).

In caso di gastrectomia sub-totale l'inclusione dello stomaco residuo può essere omessa solo in casi selezionati con margini chirurgici negativi >5 cm all'esame istopatologico e linfadenectomia D2 >25 LFN. Lo stomaco residuo va sempre incluso nei casi in cui lo stato dei margini non viene specificato nel report anatomo-patologico e/o se T4 e/o N+.

Opzione possibile: l'esclusione dai volumi di trattamento di tutte le stazioni linfonodali nei casi N0 (T3N0) con D2 >25 LN dato il tasso particolarmente basso di recidive locali in questo gruppo di pazienti.

Nei pazienti con **resezione R1**: per la definizione del CTV è raccomandabile prendere in considerazione le clip chirurgiche, l'esame istopatologico ed avvalersi eventualmente del supporto del radiologo. Se si tratta di R1 anastomotico un margine di 2-3 cm dall'anastomosi (seguendo l'anastomosi) sembra adeguato; se invece si tratta di R1 non anastomotico, un margine di 2-3 cm in senso radiale è preferibile.

Nei pazienti con **resezione R2**: non essendoci a riguardo in letteratura dati significativi, la definizione del CTV, come pure le dosi totali ed il frazionamento, sono a discrezione del Centro sulla base anche dell'intento del trattamento definito in ambito multidisciplinare.

PTV: CTV con margine di espansione per includere il set-up margin e il movimento d'organo (1.5-2cm in ogni direzione). E' tuttavia fortemente raccomandato che il criterio di espansione CTV-PTV venga definito in ogni singolo centro.

OARs: gli organi critici da contornare nella pianificazione del trattamento sono rappresentati da: polmone destro e sinistro, cuore, fegato, reni, intestino tenue, midollo spinale.

Prescrizione della Dose radioterapica

- Per la radioterapia postoperatoria la dose prescritta è solitamente di 45Gy/25 frazioni, 1.8 Gy/ frazione, per 5 giorni la settimana, prescritta secondo i criteri ICRU 50/60.
- Nei casi R1 può essere previsto un incremento di dose a 50.4-54Gy in 28-30 frazioni.
- Nei casi R2 ritenuti candidabili ad un trattamento con intento radicale, la dose può essere incrementata fino a 64.8 Gy in 36 frazioni riducendo i volumi alle sedi di malattia di maggiori dimensioni.

Planning radioterapico

Il planning radioterapico 3D-Conformazionale rappresenta lo standard minimo per il trattamento di questa neoplasia, al fine di ridurre la tossicità del trattamento. L'analisi dei DVH di tutti i volumi contornati (target e OARs) è mandatoria.

La IMRT, la VMAT e la TomoTherapy presentano vantaggi in termini di limitazione di dose agli OARs e di copertura del PTV, e il loro impiego, se disponibili, è auspicabile.

E' raccomandato che la tecnica di trattamento standard 3D-CRT e la sue evoluzioni tecniche ad intensità modulata (IMRT-VMAT-TomoTherapy) vengano assistite da tecniche a guida di immagine (IGRT).

ALLEGATO E:

Nel follow-up del paziente operato per carcinoma gastrico sono da tenere in considerazione le conseguenze nutrizionali secondarie alla gastrectomia.

L'alterata fisiologia secondaria alla gastrectomia può causare malassorbimento di nutrienti elementari (ioni divalenti quali ferro, calcio, zinco, rame e magnesio), vitamine (soprattutto Vit B12 e folati), ma anche di aminoacidi, lipidi e monosaccaridi. Le basi fisiopatologiche del malassorbimento post-gastrectomia sono molteplici e comprendono un accelerato transito intestinale che può di per sè ridurre l'assorbimento dei nutrienti, la ridotta acidificazione duodenale post-prandiale che può ridurre l'assorbimento degli ioni e favorire l'overgrowth batterico nel piccolo intestino, la ridotta secrezione di fattore intrinseco con conseguente riduzione dell'assorbimento della Vit B12 e folati. L'anemia sideropenica è la conseguenza malnutrizionale più frequente nei pazienti gastroresecati. La gastrectomia causa deficit di Vit B12 dopo 1-2 anni dall'intervento.

Nel monitoraggio del paziente gastroresecatato sono pertanto appropriati i seguenti:

Test	Significato nella malnutrizione
Esame emocromocitometrico	Anemia e linfopenia possono essere associati a malassorbimento. Riduzione di MCV nelle forme sideropeniche e aumento dell'MCV nelle forme megaloblastiche.
Sideremia	Riduzione in caso di malassorbimento.
Ferritina	Riduzione in caso di ridotto deposito di ferro.
Transferrina	Riduzione in caso di malassorbimento proteico.
Albumina	Riduzione in caso di malassorbimento proteico
Calcemia	Riduzione in caso di malassorbimento dei minerali.
Fosforemia	Riduzione in caso di malassorbimento dei minerali.
Magnesiemia	Riduzione in caso di malassorbimento dei minerali.
Creatinina	Indice di funzione renale.
Glicemia	Riduzione in caso di ridotto apporto calorico e/o overgrowth batterico nel piccolo intestino e/o accelerato transito intestinale.
ALT	Indice di funzione epatica.
Vit B12, folati e Vit D con cadenza annuale	Ridotte per diminuita produzione di fattore intrinseco (Vit B12 e folati) o malassorbimento associato a ridotto introito (Vit D).

ALLEGATO F:

G8 STRUMENTO DI SCREENING PER LA VALUTAZIONE GERIATRICA

Destinatari: pazienti con diagnosi di neoplasia con età ≥ 70 aa (al momento dell'accoglienza)

Operatore alla compilazione: medico, infermiere o personale addestrato (al momento dell'accoglienza)

Note: Questo strumento di screening comprende 7 elementi di Mini Nutritional Assessment e l'età del paziente.

Punteggio:

- score >14 pz non a rischio (invio alGIC);
- score ≤ 14 pz a rischio (consulenza Onco-Geriatrica per valutazione se GIC oMMG/CP)

G8 Strumento di Screening			
	Domande	Possibili risposte	Punteggio
A	Negli ultimi 3 mesi, considerando le abitudini alimentari, è diminuita l'assunzione di cibo a causa di: perdita di appetito, problemi digestivi, difficoltà di masticazione e/o deglutizione?	0: grave riduzione 1: moderata riduzione 2: normale assunzione	
B	Perdita di peso durante gli ultimi 3 mesi?	0: riduzione >3kg 1: sconosciuta 2: riduzione fra 1 e 3 kg 3: non perdita di peso	
C	Movimento	0: letto o poltrona 1: in grado di alzarsi dal letto/sedia, ma senza uscire 2: esce	
E	Problemi Neuropsicologici (anamnestico) Se sospetto, rimandare compilazione a dopo invio allo specialista (Neurologo)	0: demenza o depressione severa 1: demenza o depressione moderata/lieve 2: non problemi psicologici	
F	Body Mass Index (peso in kg/altezza in m ²)	0: BMI <19 1: BMI 19 - 21 2: BMI 21 - 23 3: BMI >23	
H	Assume stabilmente più di 3 tipologie di farmaci al giorno?	0: si 1: no	
P	In confronto alle altre persone della stessa età come considera il paziente il suo stato di salute?	0: non buono 0,5: ignoto 1: buono 2: ottimo	
	Età	0: >85 1: 80-85 2: <80	
Punteggio Totale			

Ref.: Bellera et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann. Oncol 2012, Aug 23(8):2166-72

INDICATORI DI PERFORMANCE DEL PDTA (DI PROCESSO E DI ESITO)

Gli indicatori di performance del PDTA sono un insieme di informazioni sintetiche utilizzate per monitorare le aree critiche del percorso. Rappresentano il punto di arrivo di un processo di orientamento dei comportamenti e delle decisioni, relative al percorso, finalizzato a restituire in un quadro unitario la capacità di presa in carico dei pazienti. Le performance di PDTA verranno misurate attraverso indicatori sia di processo (che corrispondono a risultati intermedi di percorso) sia di esito. La scelta di selezionare indicatori di performance in larga parte misurabili attraverso i sistemi operativi aziendali (database aziendali) è funzionale a mettere le aziende nella condizione sia di implementare il set di indicatori sia di poter prendere le decisioni necessarie per rafforzare la presa in carico. Come evidenziato dalle tabelle, per ciascun indicatore è stato definito il valore di riferimento (benchmark), il riferimento in letteratura, l'episodio clinico organizzativo, il significato dell'indicatore e la fonte dati per la sua misurazione.

1. INDICATORI DI PROCESSO

1a. INDICATORI DI DIAGNOSI E STADIAZIONE

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
1. Proporzione di pazienti che vengono discussi al Team Multidisciplinare (<i>pre e post chirurgia</i>)	≥ 90%	Linee Guida AIOM	Diagnosi/trattamento	Appropriatezza della diagnosi e cura	Si tratta di un indicatore al momento non misurabile con i database amministrativi
2. Proporzione di pazienti avviati ad intervento con stadiazione adeguata (TAC, gastroscopia, ecoendoscopia)	≥ 90%	Linee Guida PPNS	Diagnosi	Adeguatezza della stadiazione	Database amministrativi aziendali
3. Proporzione di pazienti con PET pre intervento	< 20%	Parere degli esperti	Stadiazione	Adeguatezza della stadiazione	Database amministrativi aziendali
4. Proporzione di pazienti T3-T4 o N+ che hanno effettuato una laparoscopia stadiativa	≥ 90%	Parere degli esperti	Stadiazione	Adeguatezza della stadiazione	Database amministrativi aziendali
5. Proporzione di pazienti con tempo di attesa del referto istologico completo ≤20 giorni	≥ 80 %	Parere degli esperti	Diagnosi	Appropriatezza tempo intervento	Database amministrativi aziendali

1b. INDICATORI DI ANATOMIA PATOLOGICA

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
6. Staging istologico della gastrite	≥ 90%	Linee Guida Maastricht 5	Diagnosi	Appropriatezza della diagnosi e cura	Si tratta di un indicatore al momento non misurabile con i database amministrativi
7. Proporzione di pazienti con valutazione dell'overespressione/amplificazione di Her2 in adenocarcinoma	≥ 90%	Documento Aiom-Siapec	Trattamento	Appropriatezza della cura	Si tratta di un indicatore al momento non misurabile con i database amministrativi
8. Proporzione di pazienti operati in cui viene riportata nel referto anatomopatologico la Ratio Linfonodi metastatici/ Linfonodi totali	≥ 90%	Parere degli esperti	Trattamento	Adeguatezza della stadiazione	Si tratta di un indicatore al momento non misurabile con i database amministrativi

1c. INDICATORI DI TRATTAMENTO CHIRURGICO

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
9. Volume di interventi chirurgici per tumore gastrico maligno	> 20 interventi	PNE Agenas	Trattamento	Volumi di attività impattano sull'outcome	Database amministrativi aziendali
10. Mortalità a 30 giorni dall'intervento per tumore gastrico maligno	< 5 %	PNE Agenas	Trattamento	Il valore dell'indicatore può differire tra aree territoriali e strutture per la diversa qualità delle cure, ma può essere imputabile anche alla eterogenea distribuzione di diversi fattori di rischio come ad esempio età, genere, comorbidità del paziente	Database amministrativi aziendali
11. % pazienti sottoposti a reintervento entro 30 giorni dal primo intervento	< 10 %	Parere degli esperti (PDTA Piemonte)	Trattamento	Appropriatezza e adeguatezza intervento intervento chirurgico	Database amministrativi aziendali
12. Numero di linfonodi asportati > 15	≥ 90%	Parere degli esperti	Trattamento	Appropriatezza e adeguatezza intervento intervento chirurgico	Si tratta di un indicatore al momento non misurabile con i database amministrativi

1c. INDICATORI DI TRATTAMENTO

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
13. Proporzione di pazienti con intervallo di tempo tra intervento chirurgico e inizio della terapia medica adiuvante ≤ 8 settimane	≥ 80 %	Parere degli esperti	Trattamento	Appropriatezza delle cure nella fase adiuvante della malattia	Database amministrativi aziendali
14. Proporzione di pazienti che hanno avuto accesso alle cure simultanee	≥ 70 %	Parere degli esperti	Trattamento	Appropriatezza delle presa in carico del paziente oncologico	Si tratta di un indicatore al momento non misurabile con i database amministrativi
15. Proporzione di pazienti che hanno una valutazione nutrizionale pre chirurgica e pre-chemioterapia	≥ 70 %	Parere degli esperti	Trattamento	Appropriatezza delle presa in carico del paziente oncologico	Database amministrativi aziendali

1d. INDICATORI DI TRATTAMENTO (FINE VITA)

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
16. % pz in cure palliative domiciliari nei 90 giorni antecedenti al decesso	> 70%	Documento AIOM cure simultanee	Trattamento	Appropriatezza delle cure nella fase avanzata della malattia	Database amministrativi aziendali
17. % di pz che hanno ricevuto un trattamento medico nei 30 giorni prima del decesso	< 10%	Letteratura documento regionale	Trattamento	Appropriatezza delle cure a fine vita	Database amministrativi aziendali

2. INDICATORI DI ESITO

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
18 . Sopravvivenza a 5 anni dopo la diagnosi	> 35%	I numeri del cancro in Italia 2016 AIOM-AIRTUM	Sopravvivenza	Adeguatezza presa in carico del percorso di cura	Database amministrativi aziendali

BIBLIOGRAFIA

NOTA 1

Allum WH, et al, on behalf of the Association of Upper Gastrointestinal Surgeon of Great Britain and Ireland, the British Society of Gastroenterology and the British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011; 60: 1449-1472.

Waddell T, et al. Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (S 6): 57–63.

Deliberazione della Giunta Regionale n. 2854 del 28 dicembre 2012. Standardizzazione delle specifiche cliniche di alcune prestazioni di Gastroenterologia ai sensi della DGR n° 3535 del 12/11/2004, della DGR n. 600 del 13/03/2007, della DGR n° 2611 del 07/08/2007, della DGR n° 863 del 21/06/2011 e della DGR n° 993 del 05/06/2012. Pubblicato nel BUR n. 11 del 29/01/2013.

NOTA 2

Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74-94.

Choi IJ. Endoscopic Gastric Cancer Screening and Surveillance in High-Risk Groups. *Clin Endosc* 2014; 47: 497-503.

NOTA 3

Dinis-Ribeiro M et al.: Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of gastrointestinal endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74-94.

Dinis-Ribeiro M, et al.: Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *Journal of Medical Screening* 2004; 11 (3): 141-147.

Rugge M, et al. Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient management. *Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology* 2013; 27(2): 205–223.

Evans JA, et al.; ASGE Standard of Practice Committee. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant condition of the stomach. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015; 82 (1): 1-8.

NOTA 4

Dixon MF, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1994; 20, 1161-1181.

Dinis-Ribeiro M, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74-94.

Genta RM, Rugge M. Assessing risk for gastric cancer: new tools for pathologists. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5622-5627.

NOTA 5

Rugge M, Genta RM, OLGA Group. Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology* 2005; 129: 1807-08.

Rugge M, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 650-8.

Rugge M, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1104-1111.

Sugano K, et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015 ;64(9):1353-67.

NOTA 6

Rugge M, et al. Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27(2): 205–223.

Dinis-Ribeiro M, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74-94.

NOTA 7

Malfertheiner P, et al., the European Helicobacter Study Group (EHSO). Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664.

Zagari RM, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: the III Working Group Consensus Report 2015. *Dig Liv Dis* 2015; 47: 903- 912.

Sugano K, et al., on behalf of faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367.

NOTA 8

Dinis-Ribeiro M, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74-94.

Serrano M, et al. Advanced endoscopic imaging for gastric cancer assessment: new insights with new optics? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28(6):1079-91.

Rugge M, et al. . Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27(2): 205–223.

NOTA 9

Allum WH, et al., on behalf of the Association of Upper Gastrointestinal Surgeon of Great Britain and Ireland, the British Society of Gastroenterology and the British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011; 60: 1449-1472.

Waddell T, et al. Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (S 6): 57–63.

NOTA 10

Allum WH, et al., on behalf of the Association of Upper Gastrointestinal Surgeon of Great Britain and Ireland, the British Society of Gastroenterology and the British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011; 60: 1449-1472.
Rugge M, et al. Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27(2): 205–223.

NOTA 11

Waddell T, et al. Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (S 6): 57–63.
Rugge M, et al. . Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27(2): 205–223.

NOTA 13

Amin MB ES, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual 8th edition*. New York: Springer; 2017.

NOTA 15

Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2006; 41: 929-942
Chung JW, Jung HY, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Jang SJ, Park YS, Yook JH, Oh ST, Kim BS, Kim JH. Extended indication of endoscopic resection for mucosal early gastric cancer: analysis of a single center experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2011

NOTA 18

Louois de Mestier et al. Recent insights in the therapeutic management of patients with gastric cancer .*Digestive and liver disease* 2016

NOTA 19

De Manzoni G, Baiocchi GL, Framarini M et al. The SIC-GIRCG 2013 Consensus Conference on Gastric Cancer Updates *Surg*. 2014 Mar;66(1):1-6
National Comprehensive Cancer Network (2014) NCCN clinical practice guidelines in oncology gastric cancer V.3.2015
Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D (2013) Gastric cancer: ESMO-ESSO- ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24(Suppl 6):57–63
Japanese Gastric Cancer Association (2011) Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd english edition. *Gastric Cancer* 14:101–112
Holscher AH, Drebber U., et al. Early Gastric Cancer Lymph Node Metastasis Starts With Deep Mucosal Infiltration. *Ann Surg* 250,5, Nov 2009.
Meyer HJ, Holscher AH, Lordick F, Messmann H, Mönig S, Schumacher C, Stahl M, Wilke H, Möhler M. [Current S3 guidelines on surgical treatment of gastric carcinoma].*Chirurg* 2012; 83: 3137
Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P, for the Surgical Co-operative Group. Patients survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long term results of the MRC surgical trial. *Brit J Cancer* 1999; 79:1522-1530
Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJH, for the Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph node dissection for gastric cancer. *New Engl J Med* 1999; 340: 908-914. 43. Songun I., Putter H., Meershoek-Klein Kranenbarg E. et al (2010) Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.*, 11: 439-449.
Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Mahar A, Kiss A, Helyer L, Law C, Coburn N. A meta-analysis of D1 versus D2 lymph node dissection. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1:S60-S69

Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim W, Ryu SW, Lee HJ, Song KY: Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report - a phase III multicenter, prospective, randomized trial (KLASS Trial). Ann Surg 2010;251:417-420
Vinuela EF, Gonen M, Brennan MF, Coit DG, Strong VE (2012) Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies. Ann Surg 255:446–456
Lee MS, Lee JH, Park do J, Lee HJ, Kim HH, Yang HK: Comparison of short- and long-term outcomes of laparoscopic-assisted total gastrectomy and open total gastrectomy in gastric cancer patients. Surg Endosc. 2013 Jul;27(7):2598-605

NOTA 21

Van Cutsem E et al. Gastric Cancer. Lancet Oncology may 2016

Benefits of Adjuvant Chemotherapy for resectable gastric cancer Jama may 2010