

**Percorso di Salute
Diagnostico
Terapeutico Assistenziale
Tumori dello Stomaco e della Giunzione gastro-esofagea**

Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta

SOMMARIO

1.	Introduzione e presentazione del Documento	Pag.3
2.	Redazione	Pag.3
3.	Lista di distribuzione	Pag.3
4.	Gruppo di Lavoro e Coordinamento	Pag.4
5.	Glossario, terminologia e abbreviazioni	Pag.5
6.	Scopo	Pag.7
7.	Analisi del problema oggetto del PSDTA e contesto organizzativo di riferimento in cui si sviluppa il PSDTA	Pag.7
8.	Criteri di ingresso	Pag.8
9.	Fattori di rischio e prevenzione del tumore dello stomaco e della GEJ	Pag.8
10.	Le sindromi da predisposizione genetica	Pag.10
11.	Diagramma di flusso del percorso del paziente	Pag.10
12.	Il percorso del paziente con tumore dello stomaco o della GEJ	Pag.11
13.	Diffusione ed implementazione del PSDTA	Pag.17
14.	Verifica dell'applicazione ed indicatori	Pag.17
15.	Aggiornamento	Pag.19
16.	Archiviazione	Pag.19
17.	Riferimenti bibliografici	Pag.19
18.	Allegati	Pag.19

1. INTRODUZIONE E PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO

La condivisione di percorsi di salute diagnostici terapeutici e assistenziali (PSDTA) rappresenta un elemento fondamentale di governance delle Reti Oncologiche. Tale processo mira a garantire ualità ed efficienza della gestione delle patologie oncologiche e a rendere omogeneo su tutto il territorio della Rete il percorso della paziente, garantendo l'effettiva presa in carico dei bisogni "globali" del paziente. La definizione del PSDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere governabile il sistema ed il miglioramento costante dell'offerta terapeutica attraverso il monitoraggio di indicatori e procedure di audit interni ed esterni.

2. REDAZIONE

La stesura del PSDTA "matrice" (o PSDTA Regionale) è delegata dall'Assessorato alla Salute delle Regioni Piemonte e Valle d'Aosta alla Rete Oncologica. La Rete definisce, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, la sequenza delle procedure necessarie perché la gestione della patologia sia omogenea su tutto il territorio e abbia caratteristiche di qualità, efficienza, appropriatezza, multidisciplinarietà e multiprofessionalità.

Alle Direzioni Aziendali è affidato il compito di descrivere il PSDTA così come viene applicato localmente e di garantire che le procedure indicate siano disponibili, accessibili e dotate delle caratteristiche richieste.

La verifica della adeguatezza del percorso viene effettuata annualmente attraverso:

- la compilazione dei moduli inclusi nel presente documento
- la restituzione dei dati indicati come "indicatori"
- lo svolgimento di audit specifici e l'analisi della documentazione clinica disponibile

Stato della revisione			
N.	Data	Modifiche	Autori
00	01.02.2023	Prima emissione	GdS Tumori dello Stomaco
01	10.07.2024	Revisione	Gds Tumori dello stomaco
..			

3. LISTA DISTRIBUZIONE

Medici di Medicina Generale
Aziende Sanitarie: Direttori Generali e Direttori Sanitari
Direttori di UOC e USD e Responsabili delle funzioni interessate: GEL, Chirurgie, Radioterapie, Radiologie, Oncologie, Dietologie e Nutrizione clinica, Anatomia patologica. Responsabili CAS e GIC con preghiera di diffusione, CPO.
Organizzazioni di Volontariato (ODV) di riferimento per patologia
Istituzioni: Ordine dei Medici, Ordine Professioni Sanitarie, Ordine Farmacisti, Ordine Psicologi

4. GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO

COORDINATORI

Cognome	Nome	Ruolo	Sede
Bellora	Paolo	Chirurgia generale	A.O.U. Maggiore della Carità - Novara
Ribero	Dario	Chirurgia generale	A.O.S. Croce e Carle - Cuneo
Satolli	Maria Antonietta	Oncologia	A.O.U. Città della Salute e della Scienza - Torino- P. Molinette

GRUPPO DI LAVORO REVISORI 2024

Cognome	Nome	Ruolo	Sede
Allisiardi	Fabrizio	Chirurgia generale	ASL CN1
Aprile	Alessandra	Chirurgia generale	ASL CN1
Bianco	Carolina	Chirurgia generale	ASL CN2
Birolo	Simone Lorenzo	Chirurgia generale	ASL TO3
Brunetti	Marco	Chirurgia generale	AO Cuneo
Bungaro	Maristella	Oncologia	ASL CN2
Cinti	Lorenzo	Chirurgia generale	ASL CN1
Danna	Riccardo	Chirurgia generale	ASL TO3
Ferraris	Renato	IRCCS Candiolo	Oncologia
Geretto	Paolo	Chirurgia generale	AO Cuneo
Ghiglione	Francesco	Chirurgia generale	Humanitas Gradenigo
Grammatico	Vittoria	Chirurgia generale	ASL TO5
Lorusso	Riccardo	Chirurgia generale	AUSL VDA
Mansuino	Marcella	Cure palliative	ASL TO3
Marano	Alessandra	Chirurgia generale	A.O.U. Città della Salute e della Scienza
Marsanic	Patrizia	Chirurgia generale	ASL TO3
Marsengo	Riccardo	Chirurgia generale	ASL TO4
Millo	Paolo	Chirurgia generale	AUSL VDA
Naddeo	Marco	Chirurgia generale	ASL CN2
Palisi	Marco	Chirurgia generale	AO Mauriziano
Parello	Giuseppe	Oncologia	ASL AT
Pantagrecò	Elena	Oncologia	AO Cuneo
Pastorino	Francesca	Radiologia	ASL AL
Robella	Manuela	Chirurgia generale	IRCSS Candiolo
Scaglione	Donatella	Chirurgia generale	ASL Città di Torino
Socci	Carlo	Chirurgia generale	ASL NO
Sonetto	Cristina	Oncologia	Humanitas Gradenigo
Spandre	Maurizio	Gastroenterologia	ASL Città di Torino SGB
Trapani	Renza	Chirurgia generale	AO Cuneo
Travaglio	Elisabetta	Chirurgia generale	ASL CN1

Associazioni pazienti che hanno contribuito :

F.A.V.O. Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia

5. GLOSSARIO, TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONE

CAS	Centro Accoglienza e Servizi. Nel modello organizzativo della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, il CAS è la struttura deputata alla presa in carico iniziale di un paziente con sospetto di neoplasia. Predisposti gli esami diagnostici essenziali sulla base del sospetto, il CAS indirizza il paziente verso il Gruppo Interdisciplinare Cure specialistico
DEA	Dipartimento Emergenza e Accettazione
EGDS	Esofagogastroduodenoscopia
EUS	Ecoendoscopia
GEJ o EGJ	Giunzione esofago-gastrica (Gastro-Esophageal Junction)
GIC	Gruppi Interdisciplinari Cure. Nel modello organizzativo della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, i GIC sono gruppi multispecialistici che prendono in carico il paziente con diagnosi oncologica e mettono a punto il programma terapeutico, secondo lo stato dell'arte
Grading	Sistema per classificare il grado di deviazione del tessuto tumorale dal tessuto normale di origine. Ha un impatto prognostico ben definito
HER2	Prodotto dell'oncogene HER2. Alterato in circa il 20% dei carcinomi dello stomaco e della GEJ, è sia prognostico che predittivo dell'efficacia di una terapia mirata con anticorpi monoclonali. Viene valutato con metodica immunoistochimica e considerato positivo se il risultato dell'analisi ha un valore 3+ su una scala da 0 a 3+. In caso di risultati dubbi (SCORE 2+), viene valutato con metodica citogenetica volta a contare direttamente le copie del gene (amplificazione genica mediante FISH)
IHC	L' immunoistochimica è una metodica di analisi per ricercare determinati antigeni (molecole) in un tessuto sfruttando la reazione antigene-anticorpo.
MMG	Medico di Medicina Generale
MMR	Il DNA mismatch repair (MMR) è un complesso proteico (MLH-1, MSH2, MSH6, PSM-2) che permette di riconoscere e riparare piccole inserzioni, delezioni e discrepanze nel posizionamento di basi che possono insorgere durante la replicazione del DNA. La valutazione della presenza o dell'assenza di espressione delle proteine MMR viene effettuata con metodica immunoistochimica
MSI	I microsatelliti sono brevi sequenze ripetute del DNA presenti normalmente nel genoma umano. A seguito di specifiche mutazioni i microsatelliti possono variare nel numero di ripetizioni rendendo in tal modo il DNA instabile. Il test MSI si basa sull'analisi molecolare mediante pannelli di 'amplificazione PCR dei markers microsatellitari. Il sistema MMR deficitario (dMMR) causa l'insorgenza di un alto tasso di mutazioni disperse lungo il genoma umano, in particolare a carico dei microsatelliti, la cui alterazione è rilevabile come "instabilità" (microsatellite instability o MSI).
NGS	Per sequenziamento genetico di nuova generazione (NGS: Next Generation Sequencing) si intende l'insieme di tecnologie di sequenziamento degli acidi nucleici che hanno in comune la capacità di sequenziare in parallelo milioni di frammenti di DNA.
PCR	E' una tecnica di biologia molecolare per replicare ripetutamente (amplificare) in modo selettivo, un tratto ben definito di DNA del quale si conoscono le sequenze nucleotidiche iniziali e terminali partendo da una soluzione di DNA (nucleare, virale, plasmidico, ecc.) ove quel determinato tratto di DNA è presente in singola copia o in numero esiguo di copie.

PDL-1/CPS	Al fine di definire la terapia adeguata per certi tipi di tumore viene valutato con metodica immunoistochimica il livello di espressione di PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1, ligando di morte cellulare programmata-1), una proteina che può essere presente sulla superficie di alcune, ma non di tutte, le cellule tumorali, dalle quali viene sfruttata per sfuggire al sistema immunitario. Il CPS __ (Combined Positive Score) viene valutato sulla base del numero delle cellule PD-L1 positive (tumorali, linfociti e macrofagi) sul numero totale di cellule tumorali.
Prevenzione primaria	Azioni e misure adatte a ridurre l'incidenza di una certa patologia, agendo, ad esempio, sui fattori di rischio modificabili
Prevenzione secondaria	Azioni e misure adatte all'identificazione dei tumori in fase asintomatica, in modo da consentire terapie più tempestive ed efficaci
Prevenzione terziaria	Azioni e misure adatte, in pazienti che hanno già subito un intervento per tumore e sono liberi da malattia, ad intercettare ricadute operabili o a diagnosticare una ricaduta metastatica
RM	Risonanza magnetica nucleare
RT	Radioterapia

6. SCOPO

Obiettivo del PSDTA è garantire a tutti i pazienti affetti da tumore dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) un iter personalizzato in tutte le fasi della malattia, attraverso un continuum di azioni basate sulle più recenti evidenze scientifiche e sui bisogni del singolo paziente, con l'obiettivo di ottenere la migliore sopravvivenza e qualità di vita del paziente

7. ANALISI DEL PROBLEMA OGGETTO DEL PSDTA E CONTESTO ORGANIZZATIVO DI RIFERIMENTO

Si stima che nel 2020 siano stati diagnosticati in Italia circa 14.556 nuovi casi di carcinoma dello stomaco. È per incidenza la sesta neoplasia più diagnosticata per entrambi i sessi (<https://www.registri-tumori.it/>). Il trend di incidenza del tumore dello stomaco in Italia appare in progressiva riduzione da alcuni anni, soprattutto nelle età inferiori ai 70 anni (p.es., -4,3% e -4,7% medio annuo, rispettivamente, negli uomini e nelle donne di 50-69 anni). Nel 2019 in Italia il carcinoma gastrico ha rappresentato la quinta causa di morte per tumore, con 8986 decessi totali, 5278 fra gli uomini e 3708 tra le donne (ISTAT, dati disponibili at <http://dati.istat.it/>). La prognosi sfavorevole di questa neoplasia è legata soprattutto al ritardo diagnostico giacché la maggior parte è diagnosticata in uno stadio localmente avanzato/metastatico.

La decade con la maggiore mortalità risulta quella degli ottantenni seguita dalla 7° e poi dalla 6° decade. La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è rispettivamente del 31% per gli uomini e del 34% per le donne (casi incidenti anni 2005-2009).

Tuttavia il tumore dello stomaco rappresenta (con il tumore del rene, della vescica, del testicolo e della tiroide), una categoria di neoplasie che raggiungono, allo scoccare del quinto anno di follow-up, una probabilità di sopravvivenza per altri 5 anni molto vicina a quella della popolazione generale di pari età e sesso o addirittura quasi indistinguibile da essa. La sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi è del 52% nei maschi e del 55% nelle femmine. Per quanto riguarda la prevalenza, sono 82.400 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore dello stomaco (maschi = 50.300; femmine = 32.100)

La Regione Piemonte ha inoltre individuato con delibera del 23 novembre 2015 (D.G.R.51-2485/2015, "Individuazione dei centri HUB nell'ambito del dipartimento della Rete Oncologica"):

Centri HUB: centri sovraordinati, con maggiore specializzazione diagnostica e terapeutica, identificati sulla base di specifiche caratteristiche e competenze

Centri Spoke: strutture di primo livello, generalmente i dipartimenti oncologici intraospedalieri, con possibilità di assistenza qualificata completa che copra la massima parte della diagnosi e cura delle principali patologie oncologiche con la stessa qualità di prestazione degli HUB. Il modello organizzativo generale di presa in carico in atto in Regione Piemonte prevede la presenza di Centri Accoglienza e Servizi (**CAS**) e Gruppi Interdisciplinari Cure (**GIC**) in modo da garantire un rapido accesso a pazienti con sospetto diagnostico ed un efficiente indirizzamento verso i relativi GIC di riferimento per il prosieguo dell'iter terapeutico-assistenziale.

BIBLIOGRAFIA:

- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM), ultima versione 2021 disponibile sul sito www.aiom.it
- <http://dati.istat.it/>
- <https://www.registri-tumori.it/>
- Regione Piemonte, DGR 23/1/2015, n. 1-924 Integrazioni alla D.G.R. 1-600 del 19.11.2014 "Adeguamento della rete ospedaliera agli standard della legge 135/2012 e del Patto per la Salute 2014/2016 e linee di indirizzo per lo sviluppo della rete territoriale" (BURP 4S2 29/01/2015)

8. CRITERI DI INGRESSO

Sono inclusi in questo PSDTA tutti i pazienti con sospetto clinico o diagnosi di carcinoma gastrico.

Nel percorso PSDTA sono coinvolti:

- Dipartimento di Prevenzione Distretti Sanitari
- Medici di famiglia / Case della salute
- Servizi di cure domiciliari e palliative Hospice
- Strutture di riabilitazione Reti Ospedaliere Servizi sociali ospedalieri e territoriali
- Progetto Protezione Famiglie Fragili
- Associazioni di pazienti e di volontari

9. Fattori di rischio e prevenzione del tumore dello stomaco e della GEJ (Allegato 1)

I fattori di rischio noti per il tumore dello stomaco e della GEJ sono:

- Sesso maschile
- Infezione da *Helicobacter Pylori* (vedi schemi eradicazione AIOM 2021)
- Abitudine al fumo di sigaretta
- Gastrite atrofica
- Gastrectomia parziale
- Malattia di Menetrier
- Tipo d'attività lavorativa (lavoratori delle industrie del carbone, dei metalli e della gomma)
- Storia di cancro dello stomaco in parenti di primo grado (genitori, fratelli/sorelle)
- Mutazioni genetiche ereditarie - Vedi sindromi da predisposizione genetica
- Pregresso linfoma tipo MALT dello stomaco

Il carcinoma gastrico può essere diviso topograficamente in carcinoma del cardias/giunzione gastro-esofagea e in carcinoma gastrico propriamente detto. Nell'ultimo decennio si è registrato un incremento delle neoplasie della giunzione gastro-esofagea che rappresentano attualmente il 40% di tutti i tumori gastrici con decremento di incidenza dei carcinomi distali.

In base alla sede anatomica del carcinoma possiamo individuare differenti fattori di rischio:

- **Distale (antrale):** infezione da *Helicobacter pylori*, alcol, elevato consumo di cibi salati - compresi gli alimenti conservati per affumicata o sotto sale - rilevante consumo di cibi contenenti nitrati o nitriti come le carni conservate, basso consumo di frutta e verdura
- **Prossimale (cardias):** obesità, reflusso gastro-esofageo, esofago di Barrett.

Prevenzione primaria:

- Astensione dal fumo di sigaretta
- Eradicazione *Helicobacter pylori*
- Corrette abitudini alimentari
- Attività fisica

Prevenzione secondaria:

- **Gestione del percorso dei pazienti con HDGC:**

Si fa qui riferimento alle linee guida per la prevenzione primaria e secondaria recentemente riviste dal gruppo multidisciplinare IGCLC.

- **Sorveglianza clinico-strumentale:**

Nei portatori di varianti VP di CDH1, è possibile effettuare sorveglianza endoscopica, discutendone preliminarmente i limiti con l'interessato, in particolare la difficoltà di visualizzare il CGD e l'assenza di evidenze riguardo all'effetto sull'aspettativa di vita. La sorveglianza dovrebbe essere eseguita con cadenza annuale, da parte di endoscopisti esperti di HDGC, con esecuzione di biopsie multiple random nelle diverse regioni dello stomaco, incluse regioni di mucosa gastrica presenti nell'esofago. Foci di cellule tumorali ad anello con castone sono identificati nel 40-61% delle biopsie gastriche effettuate, e nel 95% dei pazienti si riscontra almeno una lesione già alla prima procedura. Nonostante si ritenga che questi possono restare indolenti per molti anni, la velocità di progressione non è prevedibile. La scelta tra sorveglianza e chirurgia profilattica va quindi discussa con i singoli interessati. La prima potrebbe essere più indicata in situazioni in cui la penetranza sembra essere ridotta, come ad esempio nei soggetti che non soddisfano i criteri di selezione per il test genetico sopra delineati o nei portatori di VP del gene CTNNA1. Per il CM è indicata sorveglianza annuale con RM mammaria a partire dall'età di 30 anni, eventualmente con aggiunta di mammografia dai 40 anni. La mammografia da sola non è indicata per lo screening del CLM, a meno che la paziente abbia controindicazioni alla RM. In questo caso, si esegue annualmente mammografia (non prima dei 35 anni), intervallata ogni 6 mesi ad ecografia mammaria.

- **Strategie chirurgiche per la riduzione del rischio:**

La gastrectomia profilattica totale è la misura di elezione per i soggetti ad alto rischio genetico di CGD. Dovrebbe essere eseguita preferibilmente in età giovane adulta, tra 20 e 30 anni. Questa procedura è associata a importanti rischi e comporta un periodo di recupero molto lungo, per cui, tranne casi particolari, non è raccomandata per pazienti di età superiore a 70 anni. Va inoltre discussa la mastectomia bilaterale profilattica, generalmente a partire dall'età di 30 anni.

- **Chemioprevenzione e altri interventi:**

Allo stato attuale non esistono approcci chemiopreventivi o terapie specifiche per i pazienti portatori di VP CDH1, e questo campo è oggetto di ricerche. Nei portatori di VP è indicato eseguire ricerca di H. pylori ed eventuale eradicazione di soggetti positivi.

Prevenzione terziaria:

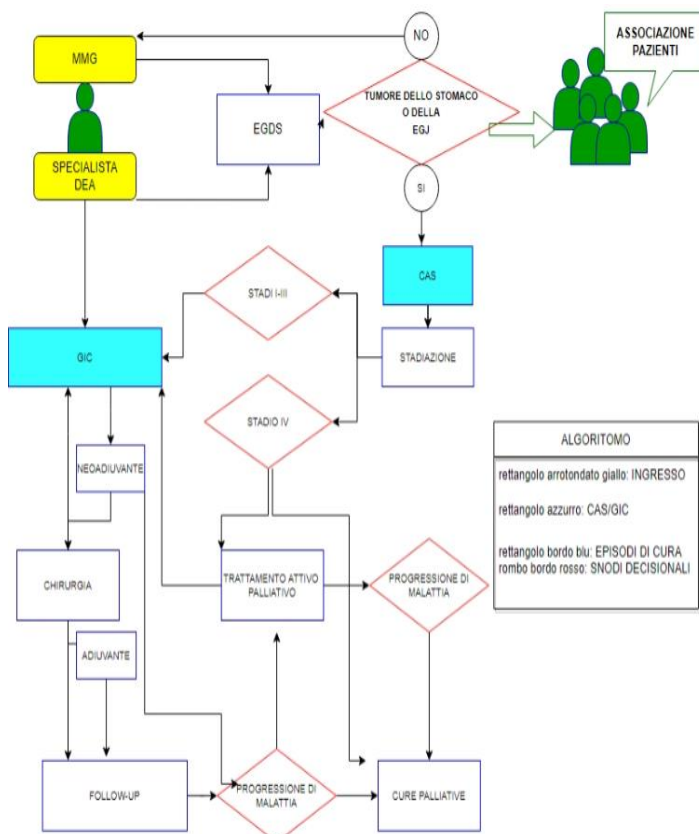
E' rappresentata dai programmi di follow-up dei pazienti liberi da malattia dopo i trattamenti

10. LE SINDROMI DA PREDISPOSIZIONE GENETICA

La maggioranza dei casi di carcinoma gastrico sono sporadici, solo 1%-3% dei carcinomi sono legati alla predisposizione genetica ereditaria. L'individuazione dei candidati al test genetico e il relativo percorso diagnostico possono partire dall'analisi dello stato dMMR tumorale oppure da un sospetto clinico formulato sulla base della storia personale e familiare. Le principali sindromi ereditarie sono le seguenti:

- Sindrome di Lynch
- Poliposi prossimale dello stomaco correlata al gene APC (GAPPS)
- Sindrome di Li-Fraumeni
- Sindrome di Peutz Jeghers
- Carcinoma ereditario della mammella e dell'ovaio (BRCA1-BRCA2)
- Poliposi adenomatosa familiare
- Poliposi giovanile
- Carcinoma gastrico diffuso ereditario

11. DIAGRAMMA DI FLUSSO DEL PAZIENTE CON NEOPLASIA GASTRICA O DELLA GIUNZIONE GASTRO-ESOFAGEA



12 - Il percorso del paziente con tumore dello stomaco o della GEJ

Attività	Descrizione	Timing richiesto
Visita CAS	Le prestazioni fornite dal CAS sono le seguenti: valutazione medica, che può essere a sua volta centralizzata oppure eseguita da specialisti diversi secondo il modello dei CAS “delocalizzati”. Il medico provvede a definire e richiedere i successivi accertamenti valutazione infermieristica: con definizione del fabbisogno assistenziale, psicologico e sociale. Valutazione rischio nutrizionale. gestione amministrativa: rilascio dell'esenzione 048 temporanea o definitiva; organizzazione del percorso diagnostico richiesto dal medico Il CAS è poi responsabile di raccogliere gli esiti degli accertamenti eseguiti, comunicarli al paziente e provvedere alla presentazione della documentazione al GIC	La visita CAS va erogata entro 10 giorni lavorativi dalla richiesta
Definizione diagnostica della lesione gastrica/EGJ e stadiazione sistemica	Nel processo di diagnosi e stadiazione locale della neoplasia gastrica e della EGJ devono essere disponibili le seguenti modalità diagnostiche: I LIVELLO ● EGDS con prelievo biptico ● TC torace-addome con mdc esame di riferimento per la valutazione dell'estensione loco-regionale della malattia e per la stadiazione sistemica della stessa. Valutazione del riempimento gastrico e dell'eventuale gastroplegia. ● Ecoendoscopia esofagogastrica (EUS) indicata come approfondimento diagnostico per la valutazione dell'infiltrazione parietale (T) e del coinvolgimento linfonodale regionale (N). La sensibilità e la specificità dell'EUS per la corretta valutazione del T sono rispettivamente del 81-92% e del 94-97%. La valutazione del parametro N risulta meno accurata, ma può giovare della possibilità di campionamento tissutale con FNA qualora richiesto. Controindicazione all'esecuzione dell'esame è la presenza di lesioni stenotiche non valicabili, in quanto non sarebbe consentita la valutazione del tumore nella sua interezza. ● esame istologico con definizione dei parametri predittivi (Grading, HER2, TGR dopo trattamenti neoadiuvanti) II LIVELLO ● la FDG-PET/TC (scarsa sensibilità/specificità nelle forme mucinose) è indicata solo come approfondimento	

	diagnostico nei casi in cui le metodiche convenzionali risultino inconclusive ● Rx transito con mdc: valutare funzionalità esofago-gastrica ed eventuale estensione in sede sovracardiale della neoplasia ● Risonanza magnetica (RM): ruolo nella definizione delle lesioni secondarie epatiche e nella diffusione peritoneale di malattia	
GIC	Il Gruppo Interdisciplinare Cure rappresenta il momento di valutazione multidisciplinare pre-operatorio del caso nel suo complesso, portando alla definizione di una strategia diagnostica e terapeutica condivisa. Il GIC deve prevedere la partecipazione di tutti gli specialisti necessari per una completa valutazione del caso, di seguito elencati: - Chirurgo - Endoscopista - Oncologo Medico - Infermiere Altri membri che devono garantire la disponibilità alla partecipazione su richiesta sono: - Anatomopatologo - Farmacista - Radiologo - Dietologo - Radioterapista - Medico Nucleare - Psicologo - Palliativista/Terapista del dolore In caso di non disponibilità di qualcuna delle discipline richieste è necessario far riferimento al GIC di un altro centro (possibilmente l'Hub di riferimento territoriale). Nel regolamento del GIC, oltre agli specialisti che partecipano, devono essere descritte le periodicità degli incontri, le modalità di svolgimento e di refertazione. In seguito alla discussione multidisciplinare viene redatta una relazione scritta con le indicazioni terapeutiche stabilite e lo specialista a cui il caso viene affidato. La proposta è in seguito condivisa dallo specialista di riferimento con il paziente nel rispetto delle caratteristiche cliniche e preferenze del paziente stesso.	Il GIC deve avere luogo entro 3 settimane dalla visita CAS.

Counselling genetico	I pazienti che presentano caratteristiche cliniche e familiari di potenziale predisposizione ereditaria o con evidenza di S. di Lynch vengono inviate alla struttura di Genetica medica di riferimento.	
Valutazione dietologica/nutrizionale	La presa in carico nutrizionale precoce nel paziente affetto da neoplasia gastrica e della giunzione gastroesofagea è fortemente raccomandata. In occasione della prima visita CAS viene effettuato lo screening nutrizionale per individuare il paziente a rischio di malnutrizione e la successiva definizione del percorso terapeutico (secondo la "Flow chart di intervento nutrizionale nel paziente oncologico selezionato dopo screening"). I possibili interventi variano dal counselling dietistico, alla prescrizione di supplementi nutrizionali orali, alla nutrizione artificiale enterale o parenterale. E' opportuno rivalutare il paziente mensilmente o ad intervalli più brevi secondo necessità. In caso di indicazione chirurgica, tutti i pazienti dovrebbero essere valutati per l'inserimento nel protocollo Enhanced Recovery After Surgery (ERAS); al momento della dimissione devono essere consegnate e discusse indicazioni nutrizionali personalizzate specifiche per malattia e tipo di intervento eseguito. Il follow up nutrizionale è indicato per tutto il periodo del trattamento oncologico attivo; nei casi di remissione completa sono previsti controlli semestrali per almeno 5 anni (monitoraggio clinico ed esami ematochimici).	
Lesioni superficiali: diagnostica e trattamenti endoscopici (Allegato 2 e 3)	In caso di lesioni superficiali (ovvero senza segni endoscopici di infiltrazione profonda quali ulcerazione profonda e/o marcata rilevatezza dei bordi) quindi passibili di asportazione oncologicamente radicale, è necessario effettuare una EGDS con strumenti ad alta risoluzione e la cromoendoscopia (virtuale e/o con coloranti), utilizzando per la descrizione una classificazione validata (classificazione di Parigi, classificazione BING, PREDICT). Appare indispensabile il riferimento del paziente a Centro ad alta specializzazione. Nelle lesioni superficiali gastriche e della GEJ considerate asportabili alla valutazione endoscopica, l'EUS non appare routinariamente indicata, poichè presenta un significativo rischio di understaging od overstaging. Può essere indicata – a discrezione dell'endoscopista – quando alla valutazione endoscopica si ponga un significativo dubbio di infiltrazione profonda, allo scopo di escludere l'interessamento della tonaca muscolare o sierosa o dei linfonodi tributari. La resezione endoscopica mucosa (EMR) e la dissezione endoscopica sottomucosa (ESD) sono attualmente le opzioni terapeutiche endoscopiche disponibili nei Centri di riferimento ad alta specializzazione per il trattamento delle lesioni superficiali. In caso di lesioni superficiali recidive su cicatrici di pregressi trattamenti, è possibile considerare la resezione a tutto spessore device-assisted (EFTR-D o FTRD). Alcune lesioni neoplastiche, comprese quelle che coinvolgono la muscolare propria, non possono essere trattate adeguatamente e/o in sicurezza con queste tecniche. In caso di lesioni della GEJ è sempre	

	indicata – successivamente all'asportazione – l'eradicazione del Barrett residuo con tecniche ablative endoscopiche.	
Chemioterapia primaria o neoadiuvante	Lo scopo dei trattamenti chemio/radioterapici ad intento neoadiuvante è quello di migliorare l'outcome chirurgico (in termini di aumento di resezioni R0) e la sopravvivenza dei pazienti (in termini di risposte patologiche del tumore primitivo T e dell'interessamento linfonodale N). Tutti i pazienti con indicazione a chirurgia devono essere discussi in ambito multidisciplinare al fine di definire la strategia terapeutica più appropriata.	Timing tra GIC ed inizio CT neoadiuvante: non oltre le 3 settimane
Rivalutazione strumentale e GIC post-trattamento	Al termine del trattamento neoadiuvante, è prevista una ristadiazione mediante gli esami strumentali definiti dal GIC alla prima valutazione collegiale. In caso di progressione clinica o strumentale di malattia, durante o al termine del trattamento medico, il caso viene ridiscusso in sede multidisciplinare (GIC) per eventuale anticipo della fase chirurgica o passaggio ad altro trattamento sistemico. Al completamento del programma di terapia neoadiuvante in sede multidisciplinare (GIC) viene valutata la risposta clinico-strumentale e si discute l'approccio chirurgico più adeguato.	Timing della ristadiazione dopo chemioterapia: non oltre le 4 settimane dal termine della CT. Non prima di 45 giorni se dopo trattamento combinato RT-CT.
Chirurgia (Allegato 4)	Le indicazioni ed il tipo di trattamento chirurgico per i pazienti portatori di cancro gastrico dipendono dalle caratteristiche della neoplasia al momento della diagnosi e variano a seconda si tratti di un cancro iniziale (EarlyGastricCancer, EGC), di un cancro avanzato (AGC), di un cancro avanzato con diffusione agli organi circostanti (T4b) o con carcinosi peritoneale.	Timing dell'intervento chirurgico: entro 4-8 settimane dal completamento del trattamento chemioterapico; entro le 12 settimane dopo trattamento combinato RT+CT
GIC successivi al primo	Ad ogni successivo snodo decisionale, lo specialista che ha in carico il paziente può richiedere una valutazione collegiale.	
Terapia adiuvante sistemica	Il ruolo del trattamento sistemico adiuvante dopo il trattamento chirurgico ha l'obiettivo di ridurre il rischio di recidiva e di morte mediante chemioterapia sistemica. La decisione di quale o quali terapie utilizzare nel singolo paziente richiede una attenta valutazione di: - fattori prognostici, che definiscono l'entità del rischio di ripresa di malattia; - benefici attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi; - comorbidità del paziente; - preferenza del paziente.	
Radioterapia	Nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio II/III, trattati primariamente con chirurgia (senza trattamenti pre-operatori), ma sottoposti ad	

	intervento chirurgico sub-ottimale (<D2) o con residuo micro o macroscopico di malattia (R1 o R2), un trattamento radio-chemioterapico post-operatorio dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica. Nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio II/III sottoposti ad intervento chirurgico radicale, la radio-chemioterapia post-operatoria può essere presa in considerazione al posto della sola chemioterapia adiuvante nei pazienti pN+. Nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio II/III operato radicalmente dopo chemioterapia pre-operatoria, la radio-chemioterapia adiuvante NON dovrebbe essere presa in considerazione rispetto alla sola chemioterapia adiuvante. Nei pazienti 'unfit' per chirurgia, in qualsiasi stadio, e' possibile proporre un trattamento radio-chemioterapico a scopo definitivo. Per i pazienti non operabili con neoplasia gastrica sanguinante, e' indicata la radioterapia esclusiva a scopo citoreducente ed emostatico. La radioterapia può essere altresì utilizzata nella palliazione del dolore o dei disturbi del transito gastrico per infiltrazione loco-regionale di malattia.	
Follow up e survivorship care (Allegato 5)	Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico con o senza terapia adiuvante può essere preso in considerazione un follow-up strutturato. La gestione del follow up può essere affidata al medico oncologo o al medico chirurgo per mezzo di controlli clinico-strumentali programmati. Al momento non vi sono trial randomizzati che definiscano i vantaggi di un follow-up strumentale in assenza di sintomi rispetto al solo esame clinico periodico. Il follow up periodico riveste utilità per: ☐ il controllo delle complicanze precoci e/o tardive post chirurgia o post chemio- o radioterapia ☐ la valutazione dello stato nutrizionale ☐ il supporto psicosociale ☐ il riconoscimento precoce di recidiva di malattia In considerazione del fatto che l'incidenza di recidiva di malattia è più alta nei primi anni, si ritiene che il follow up specialistico possa essere limitato ai primi 5 anni. Dopo i 5 anni raccomandati il centro specialistico dovrebbe consigliare la prosecuzione del follow up presso il Medico di Medicina Generale. Per i pazienti fragili e/o anziani è ragionevole impostare un follow up meno intensivo. Il follow-up del paziente dovrebbe comprendere controlli dietologici periodici anche con esami ematochimici richiesti dallo specialista.	

Malattia metastatica (Allegato 6)	Nel contesto della malattia metastatica deve essere garantita la presa in carico oncologica per la stadiazione, il trattamento farmacologico, il controllo dei sintomi e la tempestiva transizione alle cure palliative. L'obiettivo del trattamento dei pazienti con tumore gastrico metastatico è il controllo della malattia, superiore alla BSC in prima, seconda e terza linea. La <u>scelta della terapia sistemica</u> tiene conto delle caratteristiche cliniche e di quelle biologiche della malattia (in particolare di HER2). La chemioterapia in associazione a farmaci biologici anti-HER2 rappresenta la prima opzione terapeutica nei tumori HER2 SCORE 3+ o SCORE 2+ con amplificazione FISH. <u>La carcinosi peritoneale</u>: vd. "La chirurgia. La chirurgia nei tumori non resecabili e metastatici".	
Le terapie palliative (Allegato 7)	Si raccomanda la presa in carico precoce, anche in fase di trattamento attivo (simultaneous care), da parte della Rete aziendale Cure Palliative. Il gruppo di studio Cure Palliative della Rete Oncologica, individua i seguenti snodi clinici per l'attivazione di un programma di cure palliative: - diagnosi di neoplasia localmente avanzata, candidata a trattamento neoadiuvante, sintomatica per dolore e/o difficoltà nutrizionali - malattia avanzata/metastatica candiata a trattamento chemioterapico, radioterapico o chirurgico a scopo palliativo e con insorgenza di sintomi non controllati o l'occorrenza ripetuta di eventi acuti che richiedano l'accesso alle strutture di emergenza e/o il ricovero ospedaliero - nelle fasi più avanzate della malattia, qualora non vi sia più indicazione a trattamenti attivi, per l'attivazione di una assistenza continuativa di Cure Palliative a domicilio o in struttura Residenziale dedicata	
Ruolo delle Organizzazioni di Volontariato (ODV)	Le associazioni di volontariato sono di supporto nel percorso familiare e personale dei pazienti. A livello nazionale è attiva l'associazione "Vivere senza stomaco... si può"	

13. DIFFUSIONE ED IMPLEMENTAZIONE DEL PSDTA

Per favorire l'implementazione del PSDTA si possono prevedere le seguenti attività:

- diffusione attraverso il sito della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta,
- eventi formativi ECM rivolti agli operatori sanitari;
- diffusione brochure informative orientate all'utenza (esempio, versione semplificata tipo "flyer" del PSDTA;
- pubblicazione del PSDTA sui siti aziendali;
- altre iniziative promosse dalle Direzioni Aziendali volte a diffondere la cultura del miglioramento attraverso il PSDTA.

Le Direzioni Aziendali provvederanno, per quanto di loro competenza, alla compilazione dell'allegato 1, atto a descrivere, passaggio per passaggio, la mappatura dei Servizi integrati nel PSDTA e a fornire i tempi di attesa per l'accesso agli stessi, oltre che, attraverso gli appositi strumenti a disposizione, di elaborare procedure per il monitoraggio degli indicatori; 6) Condivisione e coinvolgimento delle Organizzazioni di volontariato (ODV).

14. VERIFICA DELL'APPLICAZIONE ED INDICATORI

La verifica dell'applicazione dei PSDTA viene effettuata attraverso le autovalutazioni e gli audit.

Le autovalutazioni sono realizzate dal personale della struttura, gli audit interni da personale dell'organizzazione aziendale e quelli esterni da personale non appartenente all'organizzazione.

L'audit clinico è un processo di miglioramento della qualità che cerca di migliorare l'assistenza al paziente e gli esiti attraverso una revisione sistematica dell'assistenza rispetto a criteri precisi, e la realizzazione del cambiamento. Aspetti di struttura, processo ed esito vengono selezionati e valutati sistematicamente, in rapporto ad espliciti criteri. Dove è indicato, i cambiamenti vengono realizzati a livello individuale, di team o di servizio e vengono effettuati successivi monitoraggi per confermare il miglioramento dell'assistenza sanitaria erogata. (National Institute for Health and Clinical Excellence 2002).

Il processo dell'audit clinico può essere rappresentato come un ciclo, costituito da cinque passaggi chiave, gerarchicamente subordinati:

- identificare l'ambito e lo scopo dell'audit clinico
- definire i criteri e gli strumenti per il monitoraggio degli indicatori
- osservare la pratica e raccogliere i dati
- confrontare i risultati con gli standard
- realizzare il cambiamento

Nella tabella che segue sono proposti gli indicatori di riferimento

	Indicatore	Standard minimi o desiderabili	Valore osservato	Tempo
1	Proporzione percentuale di pazienti sottoposti alla prima valutazione nutrizionale entro le prime 3 settimane dalla visita CAS o consulto GIC (Gruppo Interdisciplinare Cure)	>90%		
2	Proporzione percentuale di pazienti con indicazione a chirurgia discussi al GIC (Gruppo Interdisciplinare Cure)	>90%		
3	Proporzione percentuale di pazienti con timing al trattamento chemioterapico primario entro i limiti proposti dal PSDTA	>80%		
4	Proporzione percentuale di pazienti con timing al trattamento chirurgico post-chemioterapico primario entro i limiti proposti dal PSDTA	>80%		
5	Proporzione percentuale di referti di anatomia patologica in cui è riportato il TRG (tumor regression grade) o comunque la descrizione istologica della fibrosi/flogosi/quantità di tumore residuo	100%		
6	Proporzione percentuale di pazienti sottoposti entro 3 mesi dalla fine del trattamento a un controllo clinico 1	95%		
7	In caso di chirurgia up front concordanza tra diagnosi preoperatoria e istologica	>70%		
8	Percentuale di pazienti che completano il trattamento adiuvante dopo chirurgia	>70%		
9	Pazienti candidati teoricamente a terapia neoadiuvante che sono sottoposti ad intervento chirurgico in urgenza	<10%		
10	Mortalità a 30-90 gg	<5%		
11	% pazienti sottoposti a reintervento entro 30 giorni dal primo intervento	<10%		
12	Volume di interventi chirurgici per neoplasia gastrica maligna	>20 anno		
13	numero di linfonodi >di 16	>80%		
14	numero di linfonodi >di 30 se gastrectomia totale o Siewert III	>80%		

15. AGGIORNAMENTO

E' prevista una revisione biennale. In caso di novità importanti verranno effettuati aggiornamenti annuali.

16. ARCHIVIAZIONE

Si suggerisce fortemente l'archiviazione dei PSDTA su supporto informatico in modo da consentire l'immediata disponibilità ed accessibilità per la consultazione del personale.

Il PSDTA dovrà essere trasmesso con nota ufficiale da parte delle Direzioni Aziendali alla Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta e sarà conservato e consultabile presso gli uffici della stessa.

17. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Per la definizione delle presenti linee di indirizzo sono stati utilizzati i seguenti documenti

- Direzione Generale della Programmazione sanitaria, Ministero della Salute. Monitoraggio e valutazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali, 2017..
- Ministero della Salute. Piano Nazionale Cronicità, 2017.
- PNLG. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Maggio 2002
- Raccomandazioni per la costruzione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PSDTA) e Profili Integrati di Cura (PIC) nelle Aziende Sanitarie della Regione Piemonte, AReSS, 2007 [154]
- Ripa F. I percorsi diagnostici terapeutici assistenziali. In "Il bilancio sociale e il bilancio di missione come strumenti per il governo clinico-assistenziale ed economico". ASL Torino 4, maggio 2008. Pp 53-67
- Linee guida AIOM 2021. Neoplasie dello stomaco e della giunzione gastroesofagea
- Weimann, Arved, et al. "ESPEN guideline : clinical nutrition in surgery.". Clinical nutrition 36.3 (2017) 623-650
- Muscaritoli et al : " ESPEN practical guidelines : Clinical nutrition in cancer" Clinical nutrition 40 (2021) 2898-2913

18. ALLEGATI

Allegato 1 : Le lesioni precancerose

Allegato 2 : Note di endoscopia

Allegato 3 : Early gastric cancer – trattamento endoscopico

Allegato 4 : Principi di resezione chirurgica

Allegato 5 : Il follow-up clinico-strumentale nel tumore gastrico e della giunzione gastro-esofagea sottoposti a gastrectomia

Allegato 6 : I biomarcatori nell'algoritmo del paziente con adenocarcinoma gastrico

Allegato 7 : Interventi palliativi