“NEOPLASIA ESOFAGO-GASTRICA: ASPETTI NUTRIZIONALI”

STATO DELLA REVISIONE			
N.	**Data/Anno**	**Modifiche**	**Autori**
01	2026	Revisione	Coordinatori GdS Anno 2026: Allasia Arianna, Collo Alessandro, Lenta Elena, ,Micunco Costanza, Monge Taira, Zanardi Michela
00	2025	Prima emissione	Componenti Gruppo di Stesura Anno 2025

Gruppo di Studio Nutrizione Anno 2025

Coordinatori: *Allasia Arianna, Collo Alessandro, Lenta Elena, Micunco Costanza, Monge Taira, Zanardi Michela*

Partecipanti: *Agnello Elena, Alessiato Annalisa, Argiola Federica, Belci Paola, Bianciotto Chiara, Capizzi Irene, Casalone Valentina, Catale Teresa, Cravero Leila, De Carli Luca, Diberti Sara, Gallo Francesco, Gervasio Silvia, Golisano Graziella, Lanza Cristiana, Linzalata Cristina, Mazzetto Elisa, Mulas Cosetta Anna, Parenti Elena, Pasqualini Giorgia, Patrito Elena , Piccillo Daniela, Sacco Marco, Segre Olivia, Serioli Marcella , Tiozzo Elisa*

Documento approvato dal Gruppo di Studio

Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta

LA NEOPLASIA ESOFAGO-GASTRICA: ASPETTI NUTRIZIONALI

Gruppo di Studio Nutrizione

Anno 2024-2025

PREFAZIONE

Obiettivo, per l'anno 2024 - 2025 del Gruppo di Studio Nutrizione della Rete Oncologica Piemonte Valle D'Aosta, è stato l'approfondimento di alcune tematiche riguardanti l'aspetto nutrizionale nel paziente affetto da neoplasia esofago-gastrica.

Nello specifico sono stati approfonditi, discussi ed aggiornati i seguenti aspetti:

- Revisione ed aggiornamento del documento elaborato nel 2020 dal gds dietisti della rete oncologica piemontese, riguardanti le indicazioni nutrizionali per il paziente affetto da neoplasia gastrica (comprensivo di schemi dietetici post operatori).
- Prevalenza di malnutrizione e sarcopenia nel carcinoma esofageo e gastrico: dati di letteratura alla luce dei criteri GLIM vs precedenti criteri diagnostici all'esordio e in corso di trattamento
- Applicazione di ERAS, immunonutrizione e pre abilitazione: indicazione e trattamento dietetico
- Supplementazioni vitaminiche, di pancreolipasi e della decontaminazione intestinale nel paziente gastrectomizzato. Indicazione e via di somministrazione dellla Nutrizione Artificiale
- Revisione della letteratura e stesura dell'opuscolo contenente le indicazioni nutrizionali per il paziente candidato a posizionamento di stent esofageo. Suggestioni sulle modificazioni del microbiota intestinale nel paziente gastrectomizzato

Sul sito di Rete, area Operatori, è disponibile la versione aggiornata del libretto aggiornato per il paziente affetto da neoplasia esofago gastrica ed un nuovo documento recante le indicazioni per i pazienti che posizionano uno stent esofageo; di seguito vengono riportate la revisione della letteratura effettuata dal Gruppo e le conclusioni discusse plenariamente ed anche con il GDS di patologia della Rete Oncologica Piemontese.

CAPITOLO 1. LINEE GENERALI DI INDIRIZZO NUTRIZIONALE NEL PAZIENTE AFFETTO DA NEOPLASIA ESOFAGO-GASTRICA DURANTE LA DEGENZA ED ALLA DIMISSIONE: RAZIONALE DELL'OPUSCOLO PER I PAZIENTI

Lo scopo di queste indicazioni è formare gli operatori sanitari sulle conseguenze nutrizionali che si possono sviluppare dopo un intervento per tumore gastrico. L'intervento di resezione gastrica, parziale o totale, comporta variazioni anatomiche e funzionali dell'apparato digerente. Fino all'90% dei pazienti sottoposti a gastrectomia lamentano sintomi che creano loro difficoltà nelle scelte alimentari e che possono portare al calo ponderale. In seguito verranno descritti i principali accorgimenti alimentari che suggeriamo per una corretta alimentazione, finalizzata a prevenire la malnutrizione. La sensibilizzazione degli operatori coinvolti nel percorso oncologico permette di identificare precocemente le problematiche dei pazienti, permettendo un invio precoce al Servizio di Nutrizione Clinica al fine di stabilire l'alimentazione più idonea nello specifico caso.

1.1 Raccomandazioni dietetiche nel post-operatorio

Dopo l'intervento di gastrectomia una dieta di consistenza modificata permette di ridurre le complicanze chirurgiche e la sintomatologia di ripienezza precoce conseguente. Le indicazioni specifiche per i pazienti oncologici sono limitate, tuttavia possono essere mutuate le raccomandazioni elaborate per i soggetti sottoposti ad interventi gastrici per chirurgia bariatrica.

Nelle prime due settimane dopo l'operazione si raccomanda una dieta di consistenza cremosa (Fase 1) con possibilità di assumere acqua. In questo periodo è importante che l'alimentazione sia frazionata in almeno 6-8 pasti di piccolo volume (60-80 ml).

Dopo il quindicesimo giorno sono solitamente ben tollerati gli alimenti di consistenza solido morbida (Fase 2), con volumi maggiori (240 ml).

Raccomandiamo di seguire le indicazioni della fase 2 fino alla prima visita nutrizionale.

Nel libretto per i pazienti “Dopo la gastrectomia – Guida all’alimentazione” sono illustrate in maniera semplice le indicazioni delle due fasi e sono presentati degli esempi di giornata alimentare e di ricette adeguate.

Il libretto verrà consegnato a ciascun paziente al momento della dimissione dall’ospedale dopo l’intervento chirurgico.

La disgeusia per l'acqua spesso riferita dai pazienti sottoposti ad intervento di gastrectomia (sia oncologica che bariatrica) pare essere legata a differenze di fluidodinamica tra l'acqua ed altri fluidi definiti non Newtoniani. Diluire l'acqua altri liquidi (es. latte o succo di frutta) o scioglierci dell'amido o della fecola di patate potrebbe facilitarne il transito gastrico.

Non ci sono lavori che giustifichino la comparsa di sarcofobia, né letteratura scientifica che riguardi l'utilizzo delle spezie dopo la gastrectomia

1.2 Follow up nutrizionale a medio-lungo termine

Nel paziente gastrectomizzato, nei periodi successivi all’intervento chirurgico e per un periodo più o meno prolungato in base a fattori soggettivi ed al tipo di intervento subito, possono verificarsi delle complicanze nutrizionali. L’alterazione della fisiologia secondaria a gastrectomia può causare malassorbimento di minerali (ferro, calcio, zinco, rame e magnesio), vitamine (in particolare B12 e folati, ma anche vitamine D, E, e K) ma anche di macronutrienti come amminoacidi, lipidi. Le carenze nutrizionali si possono verificare anche mesi o anni dopo l’intervento di gastrectomia a seguito dell’esaurimento delle riserve corporee. Più o meno tardivamente possono inoltre insorgere sintomi ed effetti collaterali all’intervento che modificano la capacità di alimentarsi e l’assorbimento dei nutrienti.

Tra le cause più frequenti di malassorbimento vi sono:

- la mancata o ridotta digestione gastrica con alterata produzione di acido cloridrico e di enzimi digestivi gastrici
- la ridotta secrezione di fattore intrinseco con conseguente ridotto assorbimento di vitamina B12 e folati
- la ridotta acidificazione duodenale postprandiale che riduce l’assorbimento di ioni e favorisce la sindrome di “small bowel bacterial overgrowth”
- transito intestinale accelerato, anche a causa della possibile dumping syndrome.

La qualità di vita nel paziente gastrectomizzato si riduce nel post-intervento ma generalmente migliora con il tempo e l’adattamento. I sintomi legati all’alimentazione come nausea, vomito, diarrea e dumping syndrome sono riferiti come tra i più impattanti.

Per questi motivi i pazienti sottoposti a gastrectomia parziale o totale dovrebbero essere inviati a regolari controlli dietistico/dietologici e a controlli clinici.

In letteratura non esistono indicazioni univoche rispetto alle tempistiche e modalità dei controlli nutrizionali post-gastrectomia.

Si consigliano pertanto di effettuare i seguenti controlli:

Fino a 2 anni dopo l’intervento:

Un mese dopo la dimissione e successivamente ogni **3-4 mesi**

- Visita clinica dietistico/dietologica

- Esami ematochimici raccomandati (emocromo, sideremia, ferritina, transferrina, albumina, calcio, fosforo, magnesio, creatinina, glicemia, ALT, GGT, vitamina B12, folati, vitamina D)

Dai 3 ai 5 anni dopo l'intervento:

Ogni 6 mesi

- Visita clinica dietistico/dietologica
- Esami ematochimici raccomandati (emocromo, sideremia, ferritina, transferrina, albumina, calcio, fosforo, magnesio, creatinina, glicemia, ALT, GGT, vitamina B12, folati, vitamina D)

Dopo i 5 anni dall'intervento:

interruzione del follow up specialistico e invio al MMG.

1.3 Complicanze: la dumping syndrome (DS)

La dumping syndrome è una complicanza frequente nei pazienti sottoposti a gastrectomia per neoplasia gastrica che può compromettere significativamente la qualità di vita del paziente, interferendo con l'alimentazione, lo stato nutrizionale e il benessere generale.

Si tratta di un insieme di sintomi gastrointestinali e sistemici causati da un rapido svuotamento del contenuto gastrico nell'intestino tenue. Non esiste accordo sulla prevalenza della DS, essa dipende dal tipo di intervento eseguito, dalla metodica chirurgica utilizzata e dai criteri utilizzati per la diagnosi. Nel caso specifico di soggetti sottoposti a gastrectomia totale la prevalenza di dumping precoce si attesta tra il 30 ed il 40%. Dopo una gastrectomia con interessamento dello sfintere pilorico, in particolare con ricostruzione tipo Billroth II o Roux-en-Y, il controllo dello svuotamento gastrico viene meno. La funzione di serbatoio dello stomaco viene alterata o eliminata, causando un passaggio troppo rapido del cibo (soprattutto ricco in zuccheri) nell'intestino. Questo provoca una risposta osmotica massiva e una stimolazione anomala del sistema endocrino intestinale, generando i sintomi tipici della dumping syndrome. Si distinguono due forme principali: dumping precoce e dumping tardivo. Il dumping precoce si verifica generalmente entro 10-30 minuti dal pasto. I sintomi includono nausea, crampi addominali, diarrea, gonfiore, sensazione di pienezza precoce, palpitazioni, sudorazione e debolezza. Sono causati dall'improvviso afflusso di cibo ipertonico nell'intestino, che richiama liquidi dal plasma e provoca distensione intestinale e reazioni vasomotorie. Il dumping tardivo si manifesta invece 1-3 ore dopo i pasti ed è causato da una ipoglicemia reattiva. Il rapido assorbimento di glucosio determina un rilascio massivo di insulina, seguito da una caduta dei livelli glicemici. I sintomi comprendono sudorazione fredda, tremori, fame intensa, confusione, astenia e, nei casi gravi, perdita di coscienza. La diagnosi è clinica e si basa sull'anamnesi, sui sintomi riferiti dal paziente e sull'uso di questionari specifici, come il Sigstad's scoring system. Possono essere utili anche test di tolleranza al glucosio orale e monitoraggio glicemico continuo per valutare gli episodi di ipoglicemia. Il trattamento iniziale è conservativo e dietetico. È fondamentale educare il paziente a modificare le abitudini alimentari: pasti piccoli e frequenti (5-6 al giorno), masticazione lenta, assunzione di liquidi lontano dai pasti, riduzione degli zuccheri semplici e aumento di proteine e fibre. In alcuni casi può essere utile l'assunzione di pectine o guar gum per rallentare lo svuotamento gastrico. Se le modifiche dietetiche non sono sufficienti, si può ricorrere a farmaci come l'acarbosio (per ridurre l'assorbimento del glucosio), gli analoghi della somatostatina (es. octreotide) per rallentare lo svuotamento gastrico e modulare la risposta endocrina intestinale. Nei casi refrattari o gravi, soprattutto in dumping tardivo con ipoglicemie sintomatiche non controllabili, può rendersi necessario un approccio chirurgico di revisione dell'anastomosi.

1.4 Conclusioni

- L'intervento di gastrectomia comporta importanti modificazioni anatomiche e funzionali che richiedono un'attenta gestione nutrizionale per prevenire malnutrizione e calo ponderale

- Nel post-operatorio è fondamentale seguire una dieta a consistenza modificata e progressiva (si passa dai 60-80 ml dei primi giorni per arrivare a 240 ml dopo 15 giorni), con pasti piccoli e frequenti, per ridurre complicanze e favorire la tolleranza alimentare.
- A medio-lungo termine possono insorgere carenze di micronutrienti e malassorbimento, rendendo necessari controlli nutrizionali regolari (a 1 mese dall'intervento, ogni 3-4 mesi fini ai 2 anni dall'intervento e a 6 mesi tra i 3 ed i 5 anni) e monitoraggio ematochimico fino a 5 anni dopo l'intervento.
- La dumping syndrome rappresenta una delle complicanze più rilevanti, con impatto significativo sulla qualità di vita, e richiede un approccio inizialmente dietetico e, nei casi più severi, farmacologico o chirurgico.
- Un follow-up multidisciplinare strutturato è essenziale per garantire un adeguato adattamento nutrizionale, migliorare i sintomi e supportare il recupero complessivo del paziente gastrectomizzato

Riferimenti bibliografici

1. Kubota T, Shoda K, Konishi H, Okamoto K, Otsuji E**. Nutrition update in gastric cancer surgery**. *Ann Gastroenterol Surg.* 2020 Jun 8;4(4):360-368. doi: 10.1002/ags3.12351. PMID: 32724879; PMCID: PMC7382435.
2. **Alimentazione e nutrizione nel paziente con carcinoma dello stomaco**-2021 a cura di Fondazione AIOM
3. www. fondazioneaiom.it/wp-content/uploads/2021/01/2021_QuadernoFondazioneAIOM_Alimentazione.pdf
4. **Diet and Nutrition After Gastrectomy: Your Plan** a cura di National Cancer Institute
5. https://ccr.cancer.gov/surgical-oncology-program/clinical-team/diet-and-nutrition-after-gastrectomy-what-you-should-know
6. **Alimentazione dopo l'intervento chirurgico di rimozione dello stomaco** – 2019 a cura di CRO
7. www.cro.it/it/news/2019/CROinforma-ALIMENTAZIONE-dopo-lintervento-chirurgico-di-rimozione-dello-stomaco.html
8. Xiang Y, Xu X, Zhang T, Wu X, Fan D, Hu Y, Ding J, Yang X, Lou J, Du Q, Xu J, Xie R. **Beneficial effects of dietary capsaicin in gastrointestinal health and disease**. *Exp Cell Res*. 2022 Aug 15;417(2):113227. doi: 10.1016/j.yexcr.2022.113227. Epub 2022 May 27. PMID: 35644413.
9. Wang HM, Wang TJ, Huang CS, Liang SY, Yu CH, Lin TR, Wu KF. **Nutritional Status and Related Factors in Patients with Gastric Cancer after Gastrectomy: A Cross-Sectional Study.** Nutrients. 2022 Jun 25;14(13):2634. doi: 10.3390/nu14132634. PMID: 35807815; PMCID: PMC9268084.
10. Scarpellini E, Arts J, Karamanolis G, Laurenius A, Siquini W, Suzuki H, Ukleja A, Van Beek A, Vanuytsel T, Bor S, Ceppa E, Di Lorenzo C, Emous M, Hammer H, Hellström P, Laville M, Lundell L, Masclee A, Ritz P, Tack J. **International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome.** Nat Rev Endocrinol. 2020 Aug;16(8):448-466. doi: 10.1038/s41574-020-0357-5. Epub 2020 May 26. PMID: 32457534; PMCID: PMC7351708.
11. Elward AS, Khalifa IG, Fahmy MH, Samy HA, Al-Attar AAS. **Water Tolerance After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy.** Obes Surg. 2020 Apr;30(4):1544-1550. doi: 10.1007/s11695-019-04358-6. PMID: 31845083.
12. Kim YN, Choi YY, An JY, Choi MG, Lee JH, Sohn TS, Bae JM, Noh SH, Kim S. **Comparison of Postoperative Nutritional Status after Distal Gastrectomy for Gastric Cancer Using Three Reconstructive Methods: a Multicenter Study of over 1300 Patients.** J Gastrointest Surg. 2020 Jul;24(7):1482-1488. doi: 10.1007/s11605-019-04301-1. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31309380.
13. Wang F, Linying Z, Jing L. **Effects of dietary modification and symptom management on nutritional status of patients after gastrectomy.** Chin Basic Clin J Gen Surg. 2019;26(05):551–6.
14. Li Zengning C, Wei Q, Yumei, et al. **Expert consensus on dietary and nutritional prescription for patients with malignant tumours.** Electron J Oncol Metabolism Nutr. 2017;4(04):397–408.
15. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. **ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer.** Clin Nutr. 2021;40(5):2898–913.
16. Shanshan W, Lian W, Lu D, Liping L, Peipei L, Juanli Z. **Best practices for home nutritional management in postoperative gastric cancer patients: an evidence summary.** BMC Cancer. 2025 Aug 29;25(1):1399. doi: 10.1186/s12885-025-14608-9. PMID: 40883694; PMCID: PMC12398126.
17. Lu YX, Wang YJ, Xie TY, Li S, Wu D, Li XG, Song QY, Wang LP, Guan D, Wang XX. **Effects of early oral feeding after radical total gastrectomy in gastric cancer patients**. World J Gastroenterol. 2020 Sep 28;26(36):5508-5519. doi: 10.3748/wjg.v26.i36.5508. PMID: 33024401; PMCID: PMC7520607.

18. Ren L, Fu Y, Wang Z, Ma C, Ahn S, Meng Q. **Effectiveness of the CANCER-AIMS intervention on nutritional status and symptom management in patients with gastric cancer following gastrectomy: A randomized controlled trial.** Int J Nurs Stud. 2024 Nov;159:104873. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2024.104873. Epub 2024 Aug 8. PMID: 39182430.
19. Zheng J, Zhou Y, Li Y, Xu DP, Li S, Li HB. **Spices for Prevention and Treatment of Cancers.** Nutrients. 2016 Aug 12;8(8):495. doi: 10.3390/nu8080495. PMID: 27529277; PMCID: PMC4997408.

CAPITOLO 2. QUAL E' LA PREVALENZA DI MALNUTRIZIONE E SARCOPENIA (ALL'ESORDIO ED IN CORSO DI TRATTAMENTO) NEL CARCINOMA ESOFAGEO, ALLA LUCE DEI CRITERI GLIM E DEI PRECEDENTI CRITERI DIAGNOSTICI?

Dopo un primo momento di brainstorming tra i componenti del gruppo e di condivisione di conoscenze ed esperienze pertinenti, si è provveduto a effettuare una ricerca bibliografica con estensione temporale dal 2020 al 2025 tramite i motori PubMed e Google Scholar inserendo le seguenti stringhe di ricerca: stomach / gastric / (o)esophagus / (o)esophageal cancer AND malnutrition / GLIM / muscle / sarcopenia.
Al termine, sono stati selezionati gli studi scientifici più pertinenti rispetto al focus del lavoro e inseriti in ordine temporale inverso all'interno di una tabella riassuntiva delle caratteristiche dello studio, come riportato in allegato.

2.1 Risultati principali e considerazioni

- Dalla ricerca 29 studi sono stati ritenuti inerenti alle tematiche in esame, rappresentati da due metanalisi (che hanno considerato complessivamente 23235 e 3662 pazienti) [1,24] e per la parte restante da lavori di tipo osservazionale, soprattutto retrospettivi, mentre non sono stati reperiti studi di intervento (nutrizionale).
- La maggior parte di questi si riferiscono in modo specifico alla sede gastrica e/o esofagea, mentre alcuni le esaminano "accorpate" ad altre sedi del sistema gastroenterico quali colon-retto, pancreas, fegato e VVBB, o addirittura ad altri distretti (cavo orale).
- In merito al primo focus di ricerca la prevalenza di malnutrizione presenta un'ampia variabilità dall'8,9 all'87,0% a seconda degli studi, con valori medi stimabili tra il 40-45% per quanto riguarda il carcinoma gastrico, e dal 28,3 al 78,0% con valori medi pari al 45-50% dei casi per quanto riguarda il carcinoma esofageo.
- E' stata riscontrata una buona implementazione dei criteri GLIM (27 studi /29), nell'ambito dei quali la maggior parte degli studi ha preso in considerazione anche le masse muscolari (tra i criteri fenotipici), esaminate soprattutto tramite TC (ripetuta in modo periodico nel percorso oncologico) o altre metodiche quali BIA, BIVA, misure antropometriche (circonferenza di polpaccio e braccio) ed handgrip (che di per sé esprime la forza muscolare ma può essere utilizzato come un predittore di ridotta massa muscolare).
- Soltanto una parte più ridotta di questi [4,26,28] ha incluso tests di performances muscolare in assenza dei quali non è possibile effettuare diagnosi di sarcopenia quale sindrome complessa che prevede perdita di massa, di forza e appunto di performances muscolari.
- Peraltro due studi [26,29] hanno confermato l'importanza della valutazione delle masse muscolari nell'individuare la malnutrizione anche in soggetti sovrappeso e obesi, che possono presentare un calo ponderale involontario e/o un valore BMI non sufficienti a soddisfare gli altri due criteri fenotipici.
- Con l'eccezione di un solo studio [27], è stata largamente confermata l'associazione della malnutrizione con outcomes sfavorevoli in termini di più frequenti complicanze peri-chirurgiche (infezioni del sito chirurgico e sistemiche, ritardate guarigione della ferita e rimozione dei drenaggi, maggiore durata della degenza e costi sanitari) e di riduzione di sopravvivenza totale e libera da malattia e chemioaderenza. In questo senso, i criteri GLIM possono essere considerati come strumento diagnostico (di malnutrizione) e predittivo (di outcomes sfavorevoli).
- L'adozione di questi risulta vantaggiosa in termini di sensibilità rispetto ad altri criteri diagnostici (PG-SGA, ICD-10, ESPEN 2015, CONUT) o soltanto di screening (GNRI, MNA), questi ultimi talvolta impropriamente utilizzati a fini diagnostici, così risultando come un appropriato strumento diagnostico (di malnutrizione) oltre che predittivo positivo (di outcomes sfavorevoli).
- La quasi totalità degli studi selezionati si riferiscono a valutazioni condotte in ambito chirurgico e soprattutto nella fase pre-operatoria, mentre non sono state individuate indagini in altri periodi della storia oncologica quali la diagnosi (che può precedere la chirurgia anche di alcune settimane/mesi) e il periodo di trattamento neoadiuvante, nonché i soggetti lungoviventi o fuori da area terapeutica.

2.2 Discussione

La malnutrizione è una condizione clinica spesso presente nei pazienti affetti da patologia oncologica. Uno stato nutrizionale alterato può impattare in modo significativo sulla prognosi della malattia, peggiorando la risposta ai trattamenti, prolungando i tempi di degenza e aumentando i costi di gestione. In questo senso, uno studio condotto da Xuejin G. et al. [20] ha evidenziato come un valore di Fat Free Mass Index (FFMI) pre-operatorio nei limiti di norma si associasse a un tasso di comorbidità significativamente più basso (P = 0.038), a una minor durata di degenza (P = 0.034), a un minor impiego di antibiotici nel post-operatorio e a una più rapida guarigione delle ferite chirurgiche (P = 0.005). Analogamente, Royta M. e il suo gruppo di lavoro [21], attraverso un'indagine retrospettiva compiuta su 512 soggetti sottoposti gastrectomia radicale, ha messo in risalto come il tasso di sopravvivenza fosse significativamente peggiore in coloro che presentavano una malnutrizione di grado severo (P < 0.001), denotando dunque il ruolo predittivo della malnutrizione rispetto alla mortalità.
L'implementazione dei criteri GLIM, validati nel 2019, ha permesso negli ultimi anni d'indagare in modo più approfondito e mirato lo stato nutrizionale dei pazienti, incidendo in modo significativo rispetto alle tempistiche e all'efficacia dei trattamenti. Uno studio di coorte pubblicato nel 2021 ha indagato la presenza di malnutrizione in 360 pazienti sottoposti a esofagectomia, mettendo a confronto il test PG-SGA e i criteri GLIM: gli autori hanno concluso come una più alta prevalenza di malnutrizione pre-operatoria venisse rilevata mediante i criteri GLIM e come questi sarebbero più validi nell'identificazione dell'incidenza delle complicanze post-operatorie [25]. Altri trial clinici hanno confermato il valore di questi criteri, evidenziandone il più alto grado di sensibilità e specificità rispetto alla maggior parte dei test di screening nutrizionali adottati negli studi clinici [12,16].
A fronte di una buona implementazione di questi criteri, nel nostro lavoro di ricerca abbiamo osservato come in alcuni casi [5], l'impiego risulti soltanto parziale, in assenza di una valutazione delle masse muscolari, con la conseguenza che la prevalenza di malnutrizione appaia sottostimata con problemi di estrema variabilità tra i risultati di letteratura, talora non paragonabili.
Nell'ambito dello studio delle masse muscolari una tecnica ampiamente utilizzata è rappresentata dalla TC, dalle cui scansioni è possibile misurare superfici muscolari a diverse altezze (ad esempio la muscolatura paravertebrale nelle scansioni addominali a livello di L3) che, rapportate al quadrato dell'altezza, forniscono un indice (SMI) accurato del patrimonio muscolare del soggetto. La TC trova la sua agevolezza di applicazione essendo una metodica diagnostica periodicamente ripetuta dal momento della diagnosi lungo il prosieguo della storia oncologica. BIA e BIVA sono altre metodiche comunemente utilizzate "bedside", senza necessità di irradiare il soggetto specificamente per la valutazione muscolare.
Un importante limite degli studi presenti in letteratura scientifica è poi dettato dal fatto che la maggior parte dei lavori sono di tipo osservazionale (e in particolare retrospettivo), mentre il numero di metanalisi è piuttosto limitato e non sono stati individuati studi di intervento nutrizionale.
L'affidabilità dei dati raccolti può essere minata anche dall'etnia delle popolazioni studiate: la maggioranza degli studi fanno riferimento a soggetti asiatici, i cui cut-off possono differire da altre aree geografiche, in particolare per quanto riguarda proprio le masse muscolari, mentre mancano studi su altre popolazioni, come ad esempio quella africana e latinoamericana.
Ancora, l'interpretazione dei dati può essere fuorviante in ragione del fatto che alcune indagini, specialmente quelle con maggiore numerosità campionaria, hanno accorpato diversi distretti del sistema gastroenterico (stomaco, esofago, colon-retto, pancreas, fegato e VVBB), senza distinguere l'analisi per singolo organo, o addirittura considerando altre sedi (cavo orale).
Un ulteriore limite è dettato dal fatto che i risultati si riferiscono per la quasi totalità degli studi a un setting chirurgico (sia esso pre- o post-chirurgico), mentre paiono scarsamente studiati altri momenti del percorso oncologico dalla diagnosi agli effetti indotti dal trattamento neoadiuvante ai soggetti lungoviventi o fuori da area terapeutica.
In ultima istanza, tra i dati raccolti non sempre è stato specificato lo stadio di malattia oncologica, il che non ha reso possibile confrontare la compromissione dello stato nutrizionale con il grado di malattia.
Analogamente, si evidenzia come non sia mai stato possibile risalire all'istotipo né, in caso di lesione gastrica, alla sede anatomica interessata dalla neoplasia.

2.3 Conclusioni

La malnutrizione presenta un'elevata prevalenza nei soggetti affetti da malattia oncologica e, nello specifico del nostro lavoro, considerata anche la sede anatomica "strategica" per l'alimentazione, la prevalenza si attesta su valori pari al 40-45% dei casi nel carcinoma gastrico e al 45-50% dei casi per nel carcinoma esofageo, pur risentendo di un'ampia variabilità a seconda degli studi.
Dalla loro validazione, i criteri GLIM sono entrati gradualmente nella pratica clinica, sostituendo progressivamente i test precedentemente in uso. Essi hanno la potenzialità di predire in modo adeguato gli outcomes in termini di sopravvivenza e complicanze post-chirurgiche, specialmente se si prendono in considerazione masse e performances muscolari.
Sarà quanto mai opportuno che future indagini considerino l'impiego dei criteri GLIM anche in altri contesti, quali la fase diagnostica precoce, i lungo sopravviventi e i pazienti sottoposti a sola terapia medica.
In ultimo, saranno necessarie ulteriori ricerche che prevedano uno specifico intervento terapeutico-nutrizionale al fine di definire la bontà dell'intervento stesso in relazione alla variazione dello stato nutrizionale.

Riferimenti bibliografici

1- Seid A. et al. Malnutrition diagnosed by patient generated SGA and the risk of all cause mortality in adults with gastrointestinal cancer: a systemic review and metanalisys. 2025. Journal of Human Nutrition and Dietetics.

2- Zheng J. et al. Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria: Clinical benefits for patients with gastric cancer. 2025. Nutrition in Clinical Practic.

3- Xu Y et al. Association of Preoperative Nutritional Status with Sarcopenia in Patients with Gastrointestinal Malignancies Assessed by Global Leadership Initiative in Malnutrition Criteria: A Prospective Cohort Study. Ann Nutr Metab.

4- Zong-Ze L. et al. Prognostic value of GLIM-defined malnutrition in combination with hand-grip strength or gait speed for the prediction of postoperative outcomes in gastric cancer patients with cachexia. BMC Cancer.

5- Karanikki E et al. The Predictive Role of Preoperative Malnutrition Assessment in Postoperative Outcomes of Patients Undergoing Surgery Due to Gastrointestinal Cancer: A Cross-Sectional Observational Study. J Clin Med.

6- Sandini M. et al. Predicting the Risk of Morbidity by GLIM-Based Nutritional Assessment and Body Composition Analysis in Oncologic Abdominal Surgery in the Context of Enhanced Recovery Programs: The Phase Angle Value in Abdominal Surgery (PHAVAS) Study. Ann Surg Oncol.

7- Wang SL et al. Comparison between AWGC-cachexia and GLIM-malnutrition in patients with gastric cancer. Eur J Surg Oncol.

8- Keiji N. et al. Impact of hypoglycemia after gastrectomy on GLIM-defined malnutrition: a retrospective study. Surgery Today. 2024.

9- Hyuk Yun J. et al. Global Leadership Initiative on Malnutrition Criteria and Immunonutritional Status Predict Chemoadherence and Survival in Stage II/III Gastric Cancer Treated with XELOX Chemotherapy. 2024. Nutrients.

10- Jumbo Z. et al. Comparison of three objective nutritional screening tools for identifying GLIM-defined malnutrition in patients with gastric cancer. 2024. European Journal of Clinical Nutrition.

11- Ryota M. et al. Impact of preoperative nutritional assessment on other-cause survival after gastrectomy in patients with gastric cancer. Nutrient. 2023.

12- Murnane L.C. et al. Malnutrition defined by GLIM criteria identifies a higher incidence of malnutrition and is associated with pulmonary complications after oesophagogastric cancer surgery, compared to ICD-10-defined malnutrition. 2023. Journal of Surgical Oncology.

13- Global Surg Collaborative and NIHR Global Health Unit on Global Surgery. Impact of malnutrition on early outcomes after cancer surgery: an international, multicentre, prospective cohort study. The Lancet Global Health. 2023.

14- Matsui R et al. Association of GLIM Defined Malnutrition According to Preoperative Chronic Inflammation with Long-Term Prognosis after Gastrectomy in Patients with Advanced Gastric Cancer. J Clin Med.

15- Zeng HL et al. The GLIM criteria as an effective tool for survival prediction in gastric cancer patients. Eur J Surg Oncol.

16- Liu Y et al. Comparison of GLIM and PG-SGA for predicting clinical outcomes of patients with esophageal squamous carcinoma resection. Nutr Hosp.

17- Matsui R. et al. Effect of malnutrition as defined by the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria on compliance of adjuvant chemotherapy and relapse-free survival for advanced gastric cancer. 2023. Journal of Surgical Oncology.

18- Huang D. et al. GLIM criteria using HanGrip Strength adequately predicts post-operative complications and long term survival in patients underwent radical gastrectomy of gastric cancer. 2022. European Journal of Clinical Nutrition.

19- Matsui R et al. Impact of malnutrition as defined by the global leadership initiative on malnutrition criteria on the long-term prognosis in older patients with gastric cancer after gastrectomy. Surg Today.

20- Xuejin G. et al. The application value of preoperative fat-free mass index within Global Leadership Initiative on Malnutrition-defined malnutrition criteria for postoperative outcomes in patients with esophagogastric cancer. Nutrition. 2022.

21- Ryota M. et al. Impact of GLIM Defined Malnutrition on Long Term Prognosis in Patients With Gastric Cancer After Gastrectomy. Anticancer researc. 2022.

22- Li-Bin X. Et al. Correlation Between Components of Malnutrition Diagnosed by Global Leadership Initiative on Malnutrition Criteria and the Clinical Outcomes in Gastric Cancer Patients: A Propensity Score Matching Analysis. Frontiers in oncolog. 2022.

23- Hiu-Mei W. et al. Nutritional Status and Related Factors in Patients with Gastric Cancer after Gastrectomy: a cross-Sectional study. Nutrient. 2022.

24- Lidoriki I. et al. The Prognostic Role of GLIM Criteria in Postoperative Outcomes after Upper Gastrointestinal Cancer Surgery: A Meta-Analysis of Observational Studies. 2022. Nutrition and Cancer.

25- Liangyu Yin et al. Association of Malnutrition, as Defined by the PG-SGA, ESPEN 2015, and GLIM criteria, with Complications in Esophageal Cancer Patients After Esophagectomy. Frontiers in Nutrition. 2021.

26- Dong-Dong H. et al. Value of muscle quality, strenght and gait speed in supporting the predictive power of GLIM-defined malnutrition for postoperative outcomes in overweight patients with gastric cancer. Clinical Nutrition. 2021.

27- Okada G et al. Relationship between GLIM criteria and disease-specific symptoms and its impact on 5-year survival of esophageal cancer patients. Clin Nutr.

28- Huang DD et al. The relationship between the GLIM-defined malnutrition, body composition and functional parameters, and clinical outcomes in elderly patients undergoing radical gastrectomy for gastric cancer. Eur J Surg Oncol.

29- Fang Z. et al. CT assessment of preoperative nutritional status in gastric cancer: severe low skeletal muscle mass and obesity-related low skeletal muscle mass are unfavorable factors of postoperative complications. 2020. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.

CAPITOLO 3. APPLICAZIONE DI ERAS, IMMUNONUTRIZIONE E PREABILITAZIONE NEL TUMORE GASTRICO: INDICAZIONE E TRATTAMENTO DIETETICO

Nonostante una costante riduzione dell'incidenza di carcinoma gastrico, sono stati riscontrati più di 1.000.000 di nuovi casi all'anno a livello mondiale e 130.000 in Europa. In Italia, nel 2020, sono state 14.500 le nuove diagnosi, con una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi pari al 32%. Il tumore esofageo si colloca all'ottavo posto per incidenza nel mondo.

È ormai forte l'evidenza che le neoplasie del tratto gastrointestinale superiore comportino l'insorgenza di un quadro di malnutrizione in grado di influenzare negativamente la prognosi.

Spesso in questi pazienti si documenta un alterato stato nutrizionale già al momento della diagnosi e ciò può compromettere ulteriormente la risposta e le difese immunitarie nel paziente candidato all'intervento chirurgico.

Nonostante i ben consolidati benefici del protocollo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), come il recupero funzionale, una minore incidenza di complicanze postoperatorie, la riduzione dei tempi di degenza, i costi ospedalieri ridotti e l'aumento della soddisfazione del paziente, esso risulta ancora implementato in modo graduale e non uniforme tra i vari centri.

ERAS è un percorso multimodale basato sulle evidenze cliniche (EBM) volto ad attenuare lo stress chirurgico, cercando di mantenere l'omeostasi corporea al fine di consentire una rapida ripresa post operatoria del paziente sottoposto a chirurgia maggiore.

I principi fondamenti del protocollo ERAS sono:

- controllo ottimale del dolore con un approccio multimodale;
- tecniche chirurgiche mininvasive;
- prehabilitation, counselling preoperatorio e riabilitazione post operatoria precoce.

3.1 Prehabilitation

La prehabilitation è l'insieme di programmi di allenamento cardiorespiratori e di forza, supporto nutrizionale e psicologico che ha l'obiettivo di migliorare lo stato di salute fisico, nutrizionale e psicologico prima di interventi chirurgici elettivi maggiori.

Il periodo di tempo tra la diagnosi e l'intervento chirurgico è solitamente breve; pertanto, la preabilitazione dovrebbe essere avviata tempestivamente in modo da contrastare i possibili effetti negativi dell'intervento chirurgico.

Gli studi clinici sulla preabilitazione riportano dati di efficacia relativi alla riduzione delle complicanze gravi e al migliorato della capacità funzionale perioperatoria ma presentano dei limiti in quanto divergono sui tempi di avvio.

3.2 Screening Nutrizionale

Gli interventi chirurgici del tratto gastrointestinale superiore (upper GI) determinano alterazioni metaboliche e immunitarie ma soprattutto modifiche anatomiche che comportano per il paziente difficoltà ad alimentarsi adeguatamente, compromettendo lo stato nutrizionale e incrementando l'incidenza di complicanze postoperatorie e di mortalità.

La precoce presa in carico nutrizionale diventa quindi fondamentale per contribuire a migliorare l'outcome clinico dei pazienti.

Un punto critico di questo processo riguarda la somministrazione del test di screening del rischio di malnutrizione, in quanto non ci sono al momento indicazioni univoche su quale test utilizzare, su chi lo somministra e in quale momento.

L'ERAS society propone come test di screening il MUST mentre l'ESPEN / SINPE indicano l'NRS-2002. Nell'esperienza clinica quotidiana sarebbe auspicabile scegliere un test di rapida comprensione ed esecuzione.

La somministrazione del test avvenire precocemente, quindi già a livello di CAS (Centro Assistenza e Servizi), da parte del personale che ne fa parte (OSS, infermiere o medico) e per i pazienti con uno score che correla con rischio di malnutrizione o franca malnutrizione (MUST >=2 o NRS 2002 >=3) è indicata una valutazione dietistica. Tuttavia, considerando l'invasività della chirurgia maggiore upper GI e la lunga convalescenza, sarebbe opportuna una valutazione dietistica per tutti i pazienti condidati a chirurgia maggiore del tratto gastrointestinale superiore.

Secondo le linee guida ESPEN nei pazienti con rischio nutrizionale severo è raccomandato ritardare l'intevento chirurgico elettivo di 7-14 giorni al fine di massimizzare la risposta dell'intervento nutrizionale.

Inoltre, indipendentemente dallo stato nutrizionale, qualora i pazienti non riuscissero a soddisfare i fabbisogni nutrizionali con l'alimentazione spontanea orale (intake > 50 % dei fabbisogni) si raccomandano i supplementi nutrizionali orali (ONS).

Nei pazienti malnutriti in elezione è opportuno considerare anche la possibilità di avviare la Nutrizione Artificiale (NA) pre-operatoria. Tale valutazione deve essere attentamente esaminata caso per caso.

Le evidenze attuali suggeriscono che qualora la NA debba essere presa in considerazione, la Nutrizione Enterale (NE) tramite digiunostomia è preferibile alla Nutrizione Parenterale (NP), la quale dovrebbe essere praticata qualora la via enterale non fosse fruibile.

Nella pratica clinica, in questi casi, spesso vengono attuati interventi di NP. Tuttavia, è noto come la NP possa determinare una riduzione sensibile dei meccanismi di difesa, in particolar modo dell'immunità del sistema digestivo.

3.3 Immunonutrizione e carico orale di zuccheri

Nell'ambito del protocollo ERAS, l'intervento dietistico pre-operatorio, oltre al counselling nutrizionale personalizzato contempla anche l'immunonutrizione orale / enterale, che consiste nell'utilizzo di specifici nutrienti (arginina, nucleotidi e acidi grassi omega-3) nel tentativo di modulare il sistema immunitario e la risposta infiammatoria, con l'obiettivo di ottenere benefici clinici nel trattamento di una condizione patologica.

Al momento non sono disponibili dati specifici sulla quantità necessaria di ciascun nutriente per poter ottenere l'effetto benefico ma risulta fondamentale la sinergia tra di essi.

I dati di letteratura attualmente disponibili relativamente all'immunonutrizione perioperatoria dei pazienti con neoplasia gastrica ed esofagea risultano contrastanti. Sono riportati effetti positivi sulla funzione immunitaria, sulla riduzione di complicanze infettive post-chirurgiche e sulla riduzione dei tempi di degenza ospedaliera. Tuttavia esistono ancora molti limiti metodologici (es. l'immunonutrizione in alcuni studi è stata effettuata solo nella fase pre-operatoria mentre in altri anche in fase post-operatoria) e gran degli studi presenta un campione di pazienti limitato con rischio di bias. Pertanto, sono raccomandate ricerche future, in particolare con studi clinici randomizzati e controllati di alta qualità per dimostrare la reale efficacia dell'immunonutrizione in questi pazienti.

Riguardo alla durata della somministrazione dell'immunonutrizione pre-operatoria mancano indicazioni univoche. L'ERAS society suggerisce 5 giorni per tutti i pazienti e 7 giorni per i pazienti malnutriti. Uno studio in letteratura ha utilizzato un ONS con solo omega-3 ma con scarsa efficacia.

I prodotti attualmente prescrivibili in Regione Piemonte per l'immunonutrizione presentano le seguenti caratteristiche:

- Volume: tra 200 e 237 ml/brick
- Arginina: tra 2,1 e 4,2 g/brick
- Omega-3: tra 1,4 e 1,5 g/brick
- RNA: tra 0,4 e 0,43 g/brick

Altro cardine fondamentale del protocollo ERAS riguarda il fatto che, diversamente dall'approccio chirurgico tradizionale che prevede un digiuno prolungato sia nella fase pre che postoperatoria, non prevede nessuna restrizione alimentare fino a 6-8 ore prima dell'intervento ed è possibile assumere liquidi chiari fino a 2 ore prima dell'anestesia. Inoltre, al fine di ridurre il disagio perioperatorio e l'insulino-resistenza, è prevista la somministrazione di una bevanda preoperatoria a base di maltodestrine nella quantità di 800 ml la sera prima dell'intervento (contenenti 100 g di maltodestrine in totale) e 400 ml fino a 2 ore prima dell'intervento (contenenti 50 g di maltrodestrine in totale).

3.4 Rialimentazione post-operatoria

L'intervento chirurgico spesso determina una ulteriore perdita di peso corporeo che va ad aggiungersi a quella accumulata prima dell'operazione. Questa perdita è dovuta sostanzialmente ad un ridotto apporto di cibo a causa di sintomi quali sazietà precoce, senso di ripienezza e di pesantezza avvertito dopo i pasti, dolore nella sede dell'intervento, con conseguente perdita dell'appetito; tutti fattori che determinano un apporto alimentare insufficiente a soddisfare i fabbisogni dell'organismo. Qui si inserisce il ruolo fondamentale del Dietista.

Tuttavia, le modalità specifiche di rialimentazione precoce nel post operatorio appaiono eterogenee nella letteratura attualmente disponibile. L'ERAS Society suggerisce una dieta di consistenza normale senza restrizioni iniziando con quote nutrizionali minime e aumentando l'intake secondo tolleranza ogni 3-4 gg.

Nella pratica clinica generalmente il paziente riprende ad alimentarsi per os secondo l'indicazione del chirurgo, dopo l'esito del RX-transito.

ESPEN raccomanda di valutare l'avvio di una NE precoce (entro 24 dall'intervento) nei pazienti in cui non è possibile iniziare la nutrizione orale precoce e nei quali l'assunzione orale sarà inadeguata (< 50% dei fabbisogni) per più di 7 giorni.

Riteniamo essere fondamentale pianificare una rivalutazione regolare dello stato nutrizionale durante la degenza in ospedale offrendo un counselling dietistico personalizzato volto ad educare ad adeguare l'alimentazione alle nuove capacità anotomico-funzionali del tratto gastrointestinale residuo e prevenire o modulare le diverse sintomatologie che possono insorgere nel primo periodo post-operatorio (senso di sazietà precoce, nausea, vomito, reflusso e Dumping Syndrome) e, se necessario, la continuazione della terapia di supporto nutrizionale in ambito extra ospedaliero.

Nel post-operatorio possono verificarsi complicanze nutrizionali, pertanto è necessario programmare un follow up ambulatoriale per questi pazienti fino a normalizzazione delle eventuali complicanze.

3.5 Conclusioni

- Un approccio integrato ERAS + prehabilitation + supporto nutrizionale precoce migliora la prognosi e la qualità di vita nei pazienti con carcinoma gastrico o esofageo. L'implementazione tempestiva e

coordinata di screening, counselling e immunonutrizione può ridurre complicanze, velocizzare il recupero e aumentare le chance di successo chirurgico.

- ERAS è un percorso multimodale basato su evidenze che riduce complicanze, degenza e costi. Comprende anche il concetto di Prehabilitation (l'insieme di programmi di allenamento cardiorespiratori e di forza, supporto nutrizionale e psicologico), che avviata precocemente dopo la diagnosi migliora performance fisica e recupero funzionale e riduce le complicanze, sebbene i protocolli differiscano nei tempi.
- Screening tempestivo: effettuare MUST o NRS-2002 già in fase preoperatoria (idealmente al CAS), da parte di personale formato (OSS, infermiere o medico). La maggior parte dei pazienti con tumori dell'upper GI presenta deficit nutrizionali già alla diagnosi, che peggiorano prognosi e decorso post-operatorio.
- Valutazione dietistica: raccomandata per tutti i candidati a chirurgia maggiore upper GI.
- Nei pazienti ad alto rischio nutrizionale, valutare il rinvio dell'intervento di 7–14 giorni per permettere un intervento nutrizionale efficace.
- Evitare digiuni prolungati: cibi solidi fino a 6 ore prima dell'intervento, liquidi chiari fino a 2 ore prima e carico di carboidrati (maltodestrine) la sera prima e 2 ore prima dell'intervento.
- Immunonutrizione preoperatoria: prevede l'uso di nutrienti immunomodulanti (arginina, nucleotidi, omega-3) nei 5-7 giorni pre intervento. Evidenze attuali: possibili benefici su funzione immunitaria, complicanze infettive e riduzione della degenza, ma studi eterogenei e di piccola scala. Al momento non sono disponibili dati specifici sulla quantità necessaria di ciascun nutriente per poter ottenere l'effetto benefico, né indicazioni univoche per la prescrizione degli ONS immunomodulanti.
- Se l'alimentazione orale non copre >50% dei fabbisogni, iniziare precocemente:
    - ONS (Oral Nutritional Supplements)
    - Nutrizione Artificiale (NA) se necessario, preferendo enterale (NE) tramite digiunostomia; ricorrere alla parenterale (NP) solo se la via enterale non è praticabile.
- Rialimentazione postoperatoria: il più possibile precoce, con progressione graduale secondo tolleranza, evitando restrizioni non necessarie.

Riferimenti bibliografici

- Bausys A, Luksta M, Anglickiene G, Maneikiene VV, Kryzauskas M, Rybakovas A, Dulskas A, Kuliavas J, Stratilatovas E, Macijauskiene L, Simbelyte T, Celutkiene J, Jamontaite IE, Cirtautas A, Lenickiene S, Petrauskiene D, Cikanaviciute E, Gaveliene E, Klimaviciute G, Rauduvyte K, Bausys R, Strupas K. Effect of home-based prehabilitation on postoperative complications after surgery for gastric cancer: randomized clinical trial. Br J Surg. 2023 Nov 9;110(12):1800-1807. doi: 10.1093/bjs/znad312. PMID: 37750588.
- Chabot K, Gillis C, Carli F. Prehabilitation: metabolic considerations. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2020 Jul;23(4):271-276. doi: 10.1097/MCO.0000000000000663. PMID: 32398440.
- Chen J, Hong C, Chen R, Zhou M, Lin S. Prognostic impact of a 3-week multimodal prehabilitation program on frail elderly patients undergoing elective gastric cancer surgery: a randomized trial. BMC Gastroenterol. 2024 Nov 11;24(1):403. doi: 10.1186/s12876-024-03490-7. PMID: 39528916; PMCID: PMC11556218.
- Cao S, Zheng T, Wang H, Niu Z, Chen D, Zhang J, Lv L, Zhou Y. Enhanced Recovery after Surgery in Elderly Gastric Cancer Patients Undergoing Laparoscopic Total Gastrectomy. J Surg Res. 2021 Jan;257:579-586. doi: 10.1016/j.jss.2020.07.037. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32927324.
- D'Ignazio A, Kabata P, Ambrosio MR, Polom K, Marano L, Spagnoli L, Ongaro A, Pieretti L, Marrelli D, Biviano I, Roviello F. Preoperative oral immunonutrition in gastrointestinal surgical patients: How the tumour microenvironment can be modified. Clin Nutr ESPEN. 2020 Aug;38:153-159. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.05.012. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32690150.
- Gillis C, Ljungqvist O, Carli F. Prehabilitation, enhanced recovery after surgery, or both? A narrative review. Br J Anaesth. 2022 Mar;128(3):434-448. doi: 10.1016/j.bja.2021.12.007. Epub 2022 Jan 7. Erratum in: Br J Anaesth. 2022 Jun;128(6):1061. doi: 10.1016/j.bja.2022.03.001. PMID: 35012741.
- Ida S, Hiki N, Cho H, Sakamaki K, Ito S, Fujitani K, Takiguchi N, Kawashima Y, Nishikawa K, Sasako M, Aoyama T, Honda M, Sato T, Nunobe S, Yoshikawa T. Randomized clinical trial comparing standard diet with perioperative oral immunonutrition in total gastrectomy for gastric cancer. Br J Surg. 2017 Mar;104(4):377-383. doi: 10.1002/bjs.10417. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28072447.

- Li H, Zhang S, Lin L, Rastogi S. Does enteral immune nutrition (EIN) boost the immunity of gastric cancer (GC) patients undergoing surgery? A systematic review and meta-analysis. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2023 Mar;18(1):31-41. doi: 10.5114/wiitm.2022.120768. Epub 2022 Nov 2. PMID: 37064561; PMCID: PMC10091918.
- Li J, Xiang QL, Zhu JX, Zhang YX, Li SQ. Comparison of enteral immunonutrition and enteral nutrition in patients undergoing gastric cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. J Int Med Res. 2024 Jan;52(1):3000605231220870. doi: 10.1177/03000605231220870. PMID: 38179793; PMCID: PMC10771076.
- Li XK, Cong ZZ, Wu WJ, Xu Y, Zhou H, Wang GM, Qiang Y, Luo LG, Shen Y. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for patients undergoing esophagectomy: a randomized controlled trial. Ann Palliat Med. 2021 Feb;10(2):1351-1361. doi: 10.21037/apm-20-1399. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33222455.
- Low DE, Allum W, De Manzoni G, Ferri L, Immanuel A, Kuppusamy M, Law S, Lindblad M, Maynard N, Neal J, Pramesh CS, Scott M, Mark Smithers B, Addor V, Ljungqvist O. Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. World J Surg. 2019 Feb;43(2):299-330. doi: 10.1007/s00268-018-4786-4. PMID: 30276441.
- Ma M, Zheng Z, Zeng Z, Li J, Ye X, Kang W. Perioperative Enteral Immunonutrition Support for the Immune Function and Intestinal Mucosal Barrier in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy: A Prospective Randomized Controlled Study. Nutrients. 2023 Oct 27;15(21):4566. doi: 10.3390/nu15214566. Erratum in: Nutrients. 2024 Nov 06;16(22):3800. doi: 10.3390/nu16223800. PMID: 37960219; PMCID: PMC10647624.
- McIsaac DI, Gill M, Boland L, Hutton B, Branje K, Shaw J, Grudzinski AL, Barone N, Gillis C; Prehabilitation Knowledge Network. Prehabilitation in adult patients undergoing surgery: an umbrella review of systematic reviews. Br J Anaesth. 2022 Feb;128(2):244-257. doi: 10.1016/j.bja.2021.11.014. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34922735.
- Markar S, Mariette C, Bonnetain F, Lundell L, Rosati R, de Manzoni G, Bonavina L, Tucker O, Plum P, D'Journo XB, Van Daele D, Cogill G, Santi S, Farran L, Iranzo V, Pera M, Veziant J, Piessen G. Immunonutrition to improve the quality of life of upper gastrointestinal cancer patients undergoing neoadjuvant treatment prior to surgery (NEOIMMUNE): double-blind randomized controlled multicenter clinical trial. Dis Esophagus. 2025 Jan 7;38(1):doae113. doi: 10.1093/dote/doae113. PMID: 39863958.
- Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, Carli F, Demartines N, Griffin SM, Lassen K; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Group. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. Br J Surg. 2014 Sep;101(10):1209-29. doi: 10.1002/bjs.9582. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25047143.
- Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim TS, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC, Bischoff SC. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021 May;40(5):2898-2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33946039.
- Noorian S, Kwaan MR, Jaffe N, Yaceczko SD, Chau LW. Perioperative nutrition for gastrointestinal surgery: On the cutting edge. Nutr Clin Pract. 2023 Jun;38(3):539-556. doi: 10.1002/ncp.10970. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36847684.
- Scislo L, Pach R, Nowak A, Walewska E, Gadek M, Brandt P, Puto G, Szczepanik AM, Kulig J. The Impact of Postoperative Enteral Immunonutrition on Postoperative Complications and Survival in Gastric Cancer Patients - Randomized Clinical Trial. Nutr Cancer. 2018 Apr;70(3):453-459. doi: 10.1080/01635581.2018.1445770. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29533110.
- Shen J, Dai S, Li Z, Dai W, Hong J, Huang J, Chen J. Effect of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Front Nutr. 2022 Jun 29;9:941975. doi: 10.3389/fnut.2022.941975. PMID: 35845793; PMCID: PMC9277464.
- Thibault R, Abbasoglu O, Ioannou E, Meija L, Ottens-Oussoren K, Pichard C, Rothenberg E, Rubin D, Siljamäki-Ojansuu U, Vaillant MF, Bischoff SC. ESPEN guideline on hospital nutrition. Clin Nutr. 2021 Dec;40(12):5684-5709. doi: 10.1016/j.clnu.2021.09.039. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34742138.Tian Y, Li Q, Pan Y. Prospective study of the effect of ERAS on postoperative recovery and complications in patients with gastric cancer. Cancer Biol Med. 2021 Jul 14;19(8):1274–81. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0108. PMID: 34259423; PMCID: PMC9425188.
- Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, Laviano A, Ljungqvist O, Lobo DN, Martindale RG, Waitzberg D, Bischoff SC, Singer P. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2021 Jul;40(7):4745-4761. doi: 10.1016/j.clnu.2021.03.031. Epub 2021 Apr 19. PMID: 34242915.
- Xin C, Wang Y, Luo Y, Gai Y, Han B. Effect of perioperative immunonutrition on outcomes in gastric cancer surgery patients: A systematic review and evidence map. Clin Nutr ESPEN. 2025 Mar 10;67:90-104. doi: 10.1016/j.clnesp.2025.02.029. Epub ahead of print. PMID: 40074199.
- Yang J, Zhang X, Li K, Zhou Y, Hu Y, Chen X, Liang S, Jiang L. Effects of EN combined with PN enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on immune related indicators and early rehabilitation of patients with gastric cancer: A randomized controlled trial. Clin Nutr. 2022 Jun;41(6):1163-1170. doi: 10.1016/j.clnu.2022.03.018. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35500316.
- Yu K, Zheng X, Wang G, Liu M, Li Y, Yu P, Yang M, Guo N, Ma X, Bu Y, Peng Y, Han C, Yu K, Wang C. Immunonutrition vs Standard Nutrition for Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis (Part 1). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020 Jul;44(5):742-767. doi: 10.1002/jpen.1736. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31709584.

- Zhuo ZG, Luo J, Song HYDTN, Alai GH, Shen X, Lin YD. Is immunonutrition superior to standard enteral nutrition in reducing postoperative complications in patients undergoing esophagectomy? A meta-analysis of randomized controlled trials. J BUON. 2021 Jan-Feb;26(1):204-210. PMID: 33721453.

Sitografia

- https://perioperativeitaliansociety.org/sezione-dietisti/
- https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-neoplasie-dello-stomaco-e-della-giunzione-esofago-gastrica/
- https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-tumori-dellesofago-2019/

CAPITOLO 4. SUPPLEMENTAZIONI VITAMINICHE, DI PANCREOLIPASI E DELLA DECONTAMINAZIONE INTESTINALE NEL PAZIENTE GASTRECTOMIZZATO. INDICAZIONE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE DELLLA NUTRIZONE ARTIFICIALE

4.1 Deficit micronutrienti

La prevalenza di deficit di micronutrienti e anemia nei pazienti sottoposti ad esofagectomia o a gastrectomia per tumore è molto elevata. Tali carenze tendono a essere più evidenti a distanza di 6-12 mesi dall'intervento.

Secondo gli studi le principali carenze sia nei gastrectomizzati che in quelli sottoposti a esofagectomia sono: vitamina D, ferro, zinco

Meccanismi alla base delle carenze nutrizionali:

- ridotto intake di nutrienti;
- alterata funzione digestiva del sistema gastrointestinale per modifiche anatomiche secondarie alla chirurgia;
- la vagotomia può alterare la motilità gastrica con rallentato svuotamento gastrico, accelerato transito intestinale o dumping;
- la tecnica di resezione gastrica secondo Roux e la ricostruzione a Y produce ridotta o assente secrezione acida gastrica e l'esclusione dal transito di duodeno e di digiuno dove normalmente vengono assorbiti i micronutrienti;
- insufficienza esocrina pancreatica secondaria;
- malassorbimento degli acidi biliari;
- sovrapolluzione batterica dell'intestino tenue.

Una perdita di peso >10% nel post operatorio risulta predittiva di deficit di micronutrienti.

L'anemia da deficit di ferro è attribuita al malassorbimento dello stesso a causa di una ridotta secrezione gastrica e all'esclusione dal transito del duodeno e del digiuno prossimale.

I pazienti sottoposti a gastrectomia subtotale possono essere maggiormente soggetti a un deficit di ferro se sussiste un quadro di gastrite atrofica cronica e infezione da HP del moncone gastrico.

Il deficit di zinco risulta lieve e asintomatico, rimane pertanto discutibile se sia da trattare.

La carenza di folati è meno comune poiché vengono assorbiti in tutto l'intestino tenue; in caso di carenza, si consiglia la supplementazione con 5 mg/die di folina.

Lo "storage" dei folati avviene nei globuli rossi, pertanto durante la supplementazione dovrebbe essere valutato il livello di folati all'interno dei RBC (anche se non dappertutto è dosato routinariamente), in quanto i folati nel sangue durante supplementazione salgono rapidamente (spesso si trovano valori > 20) ma ciò non vuol dire che non permanga una carenza.

Le raccomandazioni suggeriscono il dosaggio periodico di emoglobina, vitamina D, ferro, zinco, calcio, ferritina regolarmente durante il follow up.

4.2 Vitamina B12

La carenza di vitamina B12 è presente nel 78-100% dei pazienti sottoposti a intervento di gastrectomia totale. In misura minore è presente nelle gastrectomie parziali e nelle esofagectomie.

La Vitamina B12 contenuta negli alimenti viene assorbita a livello dell'ileo terminale, grazie all presenza dei succhi gastrici (pH acido) e al legame con il Fattore Intrinseco prodotto dalle cellule parietali gastriche. La

quantità di vitamina B12 assorbita pertanto dipende dall'entità della secrezione acida gastrica residua e della quantità di cellule parietali gastriche residue. Una certa quota di vitamina B12 è presente nel fegato come riserva, i livelli ematici pertanto si mantengono di norma per 12-24 mesi prima di ridursi in maniera significativa.

A 4 anni da un intervento di gastrectomia totale, il 100% dei gastroresecati ha carenza, solo il 12.5% nella gastrectomia subtotale distale.

Il deficit di vitamina B12 può manifestarsi precocemente nei pazienti in cui coesiste un quadro di gastrite atrofica che rappresenta infatti un fattore di rischio per tumore gastrico. In questo caso si ha una carenza preesistente per cui anche in presenza di valori normali non è presente "storage" epatico.

Deficit severo: valori <150 pg/ml

Deficit moderato: valori tra 150-258 pg/ml

Valori di norma: >258 pg/ml

Una severa ipovitaminosi B12 è correlata a iperomocisteinemia con relativo aumento del rischio cardiovascolare, di aterosclerosi e ad una condizione di ipercoagulabilità del sangue. Può inoltre determinare un danno neurologico che, nel lungo termine, può diventare irreversibile.

Risulta quindi fondamentale la correzione del deficit di vitamina B12.

Secondo la Taiwan Nutritional Consensus, tuttavia, la supplementazione di vitamina B12 è indicata routinariamente nel paziente sottoposto a gastrectomia totale, mentre nella gastrectomia subtotale è indicato il periodico monitoraggio dei livelli sierici e la supplementazione solo se questi sono carenti.

Nella **gastrectomia totale** è consigliato un dosaggio di 1000 mcg intramuscolo a mesi alterni come profilassi della carenza.

Nella **gastrectomia subtotale** è consigliato ogni 6 mesi il monitoraggio dei valori, con supplementazione solo se necessaria:

- deficit **moderato** somministrazione orale 500-1000 mcg/die
- deficit **severo** 1000 mcg i.m. 1/mese o 1 ogni 15 giorni.

Numerosi recenti studi dimostrano che la somministrazione orale è valida quanto la somministrazione intramuscolo poiché i livelli ematici aumentano comunque rapidamente come la risoluzione della sintomatologia neurologica. È verosimile che il meccanismo sia legato ad un adattamento dell'apparato gastroenterico con produzione di Fattore Intrinseco da parte di duodeno e digiuno.

Ad esempio il dosaggio di 1500 mcg/die per via orale di metilcobalamina è efficace come un dosaggio di 1000 mcg/settimana i.m. di cianocobalamina per 5 settimane, da proseguire poi con 1000 mcg/mese.

Inoltre un "carico" intramuscolo di cianocobalamina 5000 mcg ogni 6 mesi equivale alla somministrazione di 1000 mcg/die di metilcobalamina per via orale per 6 mesi.

Per diagnosticare la carenza di Vitamina B12 si valutano l'emoglobina e il Volume Corpuscolare Medio (MCV) che dev'essere > 100. Nel caso di anemia con MCV normale nel paziente gastroresecato è fondamentale dosare anche la sideremia poiché quasi sempre la carenza di B12 e di ferro possono coesistere e mascherarsi a vicenda.

Il monitoraggio dei livelli ematici di vitamina B12 è da effettuarsi durante tutto il follow up a 1-3-6 mesi e a 1-2-5 anni.

4.3 Vitamina D

Il tasso iniziale di carenza di vitamina D nei pazienti con tumore gastrico sottoposti a gastrectomia sembra essere simile a quello della popolazione globale.

Nei pazienti sottoposti a gastrectomia, il livello di 25(OH)D può rimanere stabile o diminuire, mentre il livello di 1,25(OH)2D rimane normale.

Il livello di carenza di vitamina D è ≤50 nmol/L 25(OH)D secondo le linee guida dell'Endocrine Society Task Force on Vitamin D.

Dopo l'intervento di gastrectomia totale e parziale si verifica una diminuzione della Bone Mass Density (BMD). L'integrazione di vitamina D, eventualmente associata a supplementazione con calcio e terapia con bifosfonati, determina un miglioramento della concentrazione sierica e influisce positivamente sulla BMD.

Di seguito le indicazioni fornite dalla nota AIFA 96 (2023) sulle indicazioni per la supplementazione della vitamina D.

Livelli di 25OHD		
0-12 ng/mL (0-30 nmol/L)	**13-20 ng/mL (30-50 nmol/L)**	**>20 ng/mL (50 nmol/L)**
Prescrizione di colecalciferolo in dose cumulativa di 300.000 UI somministrabile in un periodo massimo di 12 settimane, suddivisibili in dosi giornaliere, settimanali o mensili (non oltre le 100.000 UI/dose per motivi di sicurezza) oppure Prescrizione di calcifediolo (1cps 0,266 mg 2 volte/mese)	Quando previsto dalla Nota (trattamenti con farmaci, malassorbimento etc.) prescrizione di colecalciferolo in dose giornaliera di 750-1.000 UI o - in alternativa - dosi corrispondenti settimanali o mensili oppure Prescrizione di calcifediolo (1cps 0,266 mg/mese)	La supplementazione con vitamina D non è raccomandata e pertanto non rimborsata dal SSN. Se presenti sintomi considerare altre possibili cause. Solo in caso di patologie ossee riconosciute, osteoporosi, osteomalacia o iperparatiroidismo prescrizione di colecalciferolo in dose giornaliera di 750-1.000 UI o – in alternativa – dosi corrispondenti settimanali o mensili oppure prescrizione di calcifediolo (1cps 0,266 mg/mese)

A 3 mesi dall'avvio della supplementazione è indicata la verifica dei livelli di 25OHD per valutare il proseguimento della terapia.

Per un corretto assorbimento della vitamina D assunta per via orale è necessario verificare che il paziente non presenti sintomi di malassorbimento e, qualora siano presenti, vengano correttamente gestiti con la terapia enzimatica sostitutiva.

4.4 Terapia con enzimi pancreatici nel paziente gastrectomizzato

Più del 90% dei pazienti sottoposti a gastrectomia totale e parziale sviluppano maldigestione e malassorbimento. Le principali cause sono:

- asincronia nel transito del pasto rispetto al rilascio degli enzimi pancreatici
- cause non pancreatiche (es. assenza di continuità con duodeno negli interventi di diversione bilio-pancreatica e ricostruzione con ansa alla Roux)
- riduzione del volume pancreatico con relativa insufficienza pancreatica esocrina (tra il 20 e il 60% in base al tipo di intervento chirurgico) ed endocrina

I sintomi comuni sono: steatorrea, gonfiore, dumping syndrome, calo ponderale.

La terapia enzimatica sostitutiva è il trattamento cardine della maldigestione e del malassorbimento che, se non adeguatamente trattati, portano all'instaurarsi di una condizione di malnutrizione, un aumento della morbidità e un peggioramento della qualità di vita.

Non esistono linee guida con raccomandazioni specifiche per i pazienti con insufficienza pancreatica post gastrectomia.

Secondo gli esperti il dosaggio dell'elastasi fecale non è sufficientemente sensibile né affidabile per il monitoraggio dell'insufficienza pancreatica anche se rimane la metodica più utilizzata nella pratica clinica. In una review l'impatto degli enzimi pancreatici è dipendente dai livelli di elastasi fecale, l'85% dei pazienti con elastasi <200 mcg/g riportano miglioramento dei sintomi contro il 64% dei pazienti sintomatici con elastasi fecale normale o aumentata. Quindi valori di elastasi fecale <200 mcg/g dovrebbero incoraggiare ulteriormente la supplementazione con enzimi pancreatici.

Le principali raccomandazioni suggeriscono di utilizzare dosaggi di 25000-50000 unità a pasto e 10000-25000 unità negli spuntini. Il dosaggio deve essere modificato in base alla sintomatologia del paziente e non dovrebbero essere superate le 75000 unità a pasto o le 10000 unità per Kg di peso corporeo, anche se normalmente è sufficiente un dosaggio inferiore. Un ulteriore parametro utilizzabile è un dosaggio di 2000-4000 unità lipasiche per ogni grammo di lipidi assunti al pasto.

Gli enzimi pancreatici devono essere assunti durante il pasto per garantire un'adeguata miscelazione con il chimo. I pazienti in cui si sospetta uno svuotamento gastrico accelerato si suggerisce l'apertura della capsula e la miscelazione con alimenti cremosi. Nei pazienti sottoposti a gastrectomia parziale, se i sintomi non migliorano, si deve prendere in considerazione una terapia aggiuntiva con agenti antiacidi.

La durata della terapia enzimatica sostitutiva è molto eterogenea tra i vari studi. E' tuttavia dimostrato che l'utilizzo degli enzimi migliora lo stato nutrizionale e la qualità di vita nei pazienti gastrectomizzati soprattutto nel primo trimestre post-ricovero.

Un approccio multidisciplinare (oncologi, dietista, gastroenterologo, chirurgo, infermiere esperto) è raccomandato poiché consente un precoce riconoscimento dei sintomi e un trattamento personalizzato durante tutto il follow up del paziente.

4.5 Indicazione al posizionamento di digiunostomia intraoperatoria in pazienti sottoposti a esofago-gastrectomia

In letteratura ci sono pochi studi che affrontano questa tematica e quelli presenti sono spesso di tipo retrospettivo e con piccoli numeri.

Dai dati presenti in letteratura viene evidenziata l'utilità di una nutrizione enterale postoperatoria nel migliorare gli outcomes, la morbidità e mortalità del pazienti sottoposti a chirurgia. Il loro stato nutrizionale risulta migliore rispetto ai pazienti con sola alimentazione per os, migliorando quindi la tolleranza alla chemioterapia adiuvante e di conseguenza la sopravvivenza. Viene sottolineato inoltre il risparmio in termini di costi e durata degli eventuali ricoveri.

Nei pazienti nutriti via digiunostomia nel postoperatorio si è osservato un rilevante miglioramento del Karnofsky, della qualità di vita e una minore incidenza di malnutrizione.

Inoltre gli effetti collaterali della CT quali nausea e vomito portano spesso a inadeguati apporti calorici che la presenza di una digiunostomia può ovviare con una supplementazione.

Viene tuttavia anche sottolineato l'aumentato rischio di complicanze infettive, in particolare nei pazienti sottoposti a gastrectomia totale. Per evitare tali complicanze si suggerisce una migliore istruzione dei caregiver nella gestione delle digiunostomie ed eventuali linee guida più dettagliate.

Per quanto riguarda la prosecuzione della NE a domicilio nel post-operatorio, un periodo di circa 1 mese è normalmente accettato dal paziente, sicuro e permette di completare la CT mantenendo il peso stabile, rispetto alla sola alimentazione per os.

Si suggerisce una valutazione dello stato nutrizionale del paziente nel preoperatorio attraverso lo screening del rischio nutrizionale. In caso di rischio di malnutrizione, è indicato il posizionamento della digiunostomia durante l'intervento, mentre se non risulta a rischio, viene consigliato di monitorare le ingesta e, qualora fossero scarse, impostare un supporto con ONS o con una Nutrizione Parenterale. Si suggerisce inoltre di effettuare valutazioni intraoperatorie (alto rischio di deiscenza di anastomosi, anastomosi stretta, paralisi del nervo ricorrente) ed eventualmente confezionare digiunostomia anche in pazienti non a rischio di malnutrizione preoperatoria.

4.6 Conclusioni

- La prevalenza di deficit di micronutrienti e anemia nei pazienti sottoposti ad esofagectomia o a gastrectomia per tumore è molto elevata e tali carenze tendono a essere più evidenti a distanza di 6-12 mesi dall'intervento.
- La carenza di vitamina B12 è di comune riscontro, soprattutto nei pazienti sottoposti a intervento di gastrectomia totale, nei quali la supplementazione routinaria è indicata; nelle gastrectomie parziali e nelle esofagectomie, invece, è sufficiente il periodico monitoraggio dei livelli sierici e la supplementazione solo in caso di carenza.
- Più del 90% dei pazienti sottoposti a gastrectomia totale e parziale sviluppano maldigestione e malassorbimento che si manifestano con steatorrea, gonfiore, dumping syndrome, calo ponderale, il cui trattamento cardine è la terapia enzimatica sostitutiva
- Nel pre-operatorio, la valutazione dello stato nutrizionale del paziente attraverso lo screening del rischio nutrizionale consente di individuare i pazienti a rischio di malnutrizione nei quali è indicato il posizionamento intraoperatorio della digiunostomia con la finalità di migliorare nel post-operatorio gli outcomes, la morbidità e mortalità

Bibliografia

- Micronutrient deficiencies and anemia in the follow-up after gastroesophageal cancer surgery. L Blonk, JAH Gooszen RA Fakkert, WJ Eshuis, SCM Rietveld, NJ Wierdsma, J Straatman, MI van Berge Henegouwen, SS Gisbertz, Dieseases of the esophagus 2024, 37:1-9. doi: 10.1093/dote/doae053
- Iron deficiency anemia after subtotal gastrectomy for gastric cancer. Franco Roviello, Giuseppe Fotia, Daniele Marrelli, Alfonso De Stefano, Raffaele Macchiarelli, Enrico Pinto. Hepatogastroenterology. 2024:51(59): 1510-4.
- Long-Term Trends in Hematological and Nutritional Status After Gastrectomy for Gastric Cancer. Ji-Hyun Kim, You-Jin Bae. Journal of Gastrointetinal Surgery; 2017, 21(8):1206-1211. doi: 10.1007/s11605-017-3445-7
- Taiwan nutritional consensus on the nutrition management for gastric cancer patients receiving gastrectomy. Hsu PI, Chuah SK, Lin JT, Huang SW, Lo JC, Rau KM, Chen IS, Hsu HY, Sheu BS, Chang WK, Wu DC. doi: 10.1016/j.jfma.2019.11.014.
- Effect of Laparoscopic Proximal Gastrectomy With Double-Tract Reconstruction vs Total Gastrectomy on Hemoglobin Level and Vitamin B12 Supplementation in Upper-Third Early Gastric Cancer: A Randomized Clinical Trial. Park DJ, Han SU, Hyung WJ, Hwang SH, Hur H, Yang HK, Lee HJ, Kim HI, Kong SH, Kim YW, Lee HH, Kim BS, Park YK, Lee YJ, Ahn SH, Lee I, Suh YS, Park JH, Ahn S, Park YS, im HH. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.56004.
- Malnutrition and vitamin deficiencies after surgery for esophageal and gastric cancer: A metanalysis. Finze A, Vijgen GH, Betzler J, Orth V, Hetjens S, Reissfelder C, Otto M, Blank S. doi: 10.1016/j.clnesp.2024.02.021.
- High prevalence of vitamin B-12 deficiency before and early after gastrectomy in patients with gastric cancer. Ao M, Awane M, Asao Y, Kita S, Miyawaki T, Tanaka K. Asia Pac J Clin Nutr. 2023;32(2):275-281. doi: 10.6133/apjcn.202306_32(2).0010
- Proximal Gastrectomy Is Associated with Lower Incidence of Anemia and Vitamin B12 Deficiency Compared to Total Gastrectomy in Patients with Upper Gastric Cancer. Song JH, Park SH, Cho M, Kim YM, Hyung WJ, Kim HI. Cancer Res Treat. 2025 Jan;57(1):174-185. doi: 10.4143/crt.2024.319.
- Gastro-Intestinal Disorders and Micronutrient Deficiencies following Oncologic Esophagectomy and Gastrectomy. Teixeira Farinha H, Bouriez D, Grimaud T, Rotariu AM, Collet D, Mantziari S, Gronnier C. Cancers (Basel). 2023 Jul 9;15(14):3554. doi: 10.3390/cancers15143554.
- Micronutrient deficiencies and anemia in the follow-up after gastro-esophageal cancer surgery. Blonk L, Gooszen JAH, Fakkert RA, Eshuis WJ, Rietveld SCM, Wierdsma NJ, Straatman J, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS. Dis Esophagus. 2024 Oct 28;37(11):doae053. doi: 10.1093/dote/doae053.

- Effect of Vitamin B12 Replacement Intervals on Clinical Symptoms and Laboratory Findings in Gastric Cancer Patients after Total Gastrectomy Sin Hye Park, Sang Soo Eom, Hyewon Lee , Bang Wool Eom, Hong Man Yoon, Young-Woo Kim and KeunWonRyu. Cancers (Basel). 2023 Oct 11;15(20):4938. doi: 10.3390/cancers15204938.
- Vitamin D-The Nutritional Status of Post-Gastrectomy Gastric Cancer Patients-Systematic Review". Muszyński T, Polak K, Frątczak A, Miziołek B, Bergler-Czop B, Szczepanik A. Nutrients 2022 Jun 29;14(13):2712. doi: 10.3390/nu14132712.
- Nutritional deficiency post esophageal and gastric cancer surgery: A quality improvement study. Ann. Veeralakshmanan P., Tham J.C., Wright A., Bolter M., Wadhawan H., Humphreys L.M., Sanders G., Wheatley T., Berrisford R.J., Ariyarathenam A. Med. Surg. 2020; 56:19–22. doi: 10.1016/j.amsu.2020.05.032.
- Bone loss and vitamin D deficiency post gastrectomy for gastro-esophageal malignancy. Virik K., Wilson R. J. Clin. Oncol. 2016; 34:165. doi: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.165.
- Vitamin D modulation and microRNAs in gastric cancer: Prognostic and therapeutic role. Gallardo Martin E., Cousillas Castiñeiras A. Transl. Cancer Res. 2021;10:3111–3127. doi: 10.21037/tcr-20-2813.
- Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: Reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. Bolland M., Grey A., Avenell A., Gamble G., Reid I. BMJ. 2011;342:d2040. doi: 10.1136/bmj.d2040.
- Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. Ushiroyama T., Ikeda A., Ueki M. Maturitas. 2002;41:211–221. doi: 10.1016/S0378-5122(01)00275-4.
- Vitamin D status and surgical outcomes: A systematic review. Iglar P.J., Hogan K.J. Patient Saf. Surg. 2015;30:9–14. doi: 10.1186/s13037-015-0060-y.
- Diagnosis and management of pancreatic insufficiency in patients with gastrectomy due to cancer or gastric ulcers: a virtual roundtable expert discussion. Croagh D, Michalski CW, van Berge Henegouwen MI, Alfieri S. Review Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2023 Dec;17(12):1313-1319. doi: 10.1080/17474124.2023.2296762
- Pancreatic exocrine insufficiency after non-pancreatic upper gastrointestinal surgery: meta-analysis. Hall LA, Powell-Brett S, Halle-Smith J, Ward L, Wiggins T, Markar SR, Roberts KJ. BJS 2024. Br J Surg. 2024 Jan 3;111(1):znad369. doi: 10.1093/bjs/znad369.
- Gastrectomy reduces pancreatic secretory function via pancreatic atrophy. Satoi S, Kimura Y, Shimizu R, Matsumoto M, Kawaguchi K, Yoshida Y, Murase T, Kamei K, Matsumoto I, Nakai T, Takeyama Y. Surg Today. 2023 Dec;53(12):1372-1379. doi: 10.1007/s00595-023-02685-x.
- Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency after Gastrectomy for Cancer. Jennifer Straatman, Jim Wiegel, Nicole van der Wielen, E P Jansma, Miguel A Cuesta, Donald L van der Peet. Dig Surg. 2017;34(5):364-370. doi: 10.1159/000454958.
- Exocrine Pancreatic Insufficency After Gastrectomy for cancer is not severe. Matthew J. DiMagno. Dig Surg. 2020;37(1):87-88. doi: 10.1159/000496433. Epub 2019 Jan 16.
- Diagnosing exocrine pancreatic insufficiency after surgery: when and which patients to treat. Helmut Friess, Christoph W. Michalski. HPB 2009. HPB (Oxford). 2009 Dec;11 Suppl 3(Suppl 3):7-10. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00133.x.
- Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery. J. Enrique Dominguez-Munoz. HPB (Oxford). 2009 Dec;11 Suppl 3(Suppl 3):3-6. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00132.x.
- Exocrine Pancreatic Insufficiency Following Gastric Resectional Surgery-is Routine pancreatic Enzyme Replacement Therapy Necessary? Rajeevan Philip Sridhar, Myla Yacob, Sudipta Dhar Chowdhury, Kunissery A Balasubramanian, Indian Samarasam. Indian J Surg Oncol 2021. doi: 10.1007/s13193-021-01315-7.
- Pancreatic enzyme supplementation after gastrectomy for gastric cancer: a randomized controlled trial. Marco Catarci, Manuele Berlanda, Giovanni Battista Grassi, Francesco Masedu, Stefano Guadagni. Gastric Cancer 2018. doi: 10.1007/s10120-017-0757-y.
- Pancreatic enzyme replacement therapy after gastric resection: An update. Antonini F, Crippa S, Falconi M, Macarri G, Pezzilli R. Dig Liver Dis. 2018. doi: 10.1016/j.dld.2017.10.025.
- Insufficient enteral nutrition is an independent risk factor for poor clinical outcomes in gastric cancer patients following radical gastrectomy. Lv J, Li X, Li X, Wang M, Zhang Z, Wang D, Fan L, Li Y, Xu X. Am J Transl Res 2025. doi: 10.62347/HTYY3971
- Feeding jejunostomy in post-gastrectomy nutrition management for gastric cancer. Chalkoo M, Habib M, Bhat MY. World J Gastrointest Surg. 2024. doi: 10.4240/wjgs.v16.i12.3887
- Nutritional support via feeding jejunostomy in esophago-gastric cancers: proposal of a common working strategy based on the available evidence. Caccialanza R, Da Prat V, De Luca R, Weindelmayer J, Casirati A, De Manzoni G. Updates Surg. 2025. doi: 10.1007/s13304-024-02022-y.
- Effectiveness of nutritional support for clinical outcomes in gastric cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. Zhang J, Kong Q, Zhang J, Guo J. Open Med (Wars). 2024. doi: 10.1515/med-2024-1023.
- Benefits of jejunostomy feeding in patients who underwent gastrectomy for cancer treatment. Jaquet R, Rivkine E, De Souza N, Roudié J. World J Gastrointest Surg. 2024. doi: 10.4240/wjgs.v16.i8.2461.

CAPITOLO 5. REVISIONE DELLA LETTERATURA E STESURA DELL'OPUSCOLO PER IL PAZIENTE CANDIDATO A POSIZIONAMENTO DI STENT ESOFAGEO. SUGGESTIONI SULLE MODIFICAZIONI DEL MICROBIOTA INTESTINALE NEL PAZIENTE GASTRECTOMIZZATO.

5.1. Razionale dell'opuscolo per il paziente candidato a posizionamento di stent esofageo

La sensibilizzazione degli operatori coinvolti nel percorso oncologico è fondamentale al fine di identificare precocemente le problematiche nutrizionali del paziente affetto da neoplasia esofagea o della giunzione gastroesofagea, consentendo un tempestivo invio al Servizio di Nutrizione Clinica per stabilire il programma alimentare più idoneo in relazione alle condizioni cliniche ed allo stato nutrizionale.

Secondo le linee guida della European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE, 2021), il posizionamento di uno stent esofageo può essere indicato nella terapia palliativa del tumore esofageo avanzato associato a disfagia maligna e nella gestione della fistola tracheoesofagea. Il principale vantaggio di questa procedura consiste nell'immediato miglioramento della disfagia; essa può tuttavia essere associata a molteplici complicanze, ad insorgenza sia precoce sia tardiva. A breve termine, possono verificarsi complicanze quali la comparsa di dolore retrosternale, sanguinamento, febbre, sensazione di globus, reflusso gastroesofageo, perforazione e migrazione dello stent, mentre a lungo termine sono possibili l'ingrowth tumorale, la migrazione, l'occlusione dello stent, la formazione di fistole esofagee, la recidiva di stenosi e la necessità di interventi ripetuti. Lo scopo del trattamento palliativo, dal punto di vista nutrizionale, è quello di alleviare la disfagia e permettere la ripresa o l'aumento dell'apporto nutrizionale orale riducendo il rischio di polmonite ab-ingestis.
Nei pazienti che presentano disfagia maligna con un'aspettativa di vita superiore, la brachiterapia costituisce una valida alternativa o integrazione al posizionamento di uno stent nella gestione di tale condizione. L'inserimento di uno stent esofageo non è invece solitamente indicato nel paziente con tumore in stadio iniziale o localmente avanzato, per il quale è prevista una terapia neoadiuvante/perioperatoria seguita da chirurgia o una chemio-radioterapia definitiva, a causa dell'elevata incidenza di eventi avversi correlati. In tali casi, altre opzioni terapeutiche, come l'impiego della nutrizione artificiale, risultano più indicate per garantire un supporto nutrizionale adeguato in presenza di disfagia o di alimentazione orale insufficiente.

L'obiettivo principale di questa revisione della letteratura è stato lo sviluppo di un opuscolo contenente indicazioni dietetiche e comportamentali aggiornate per il paziente affetto da neoplasia esofagea in procinto di sottoporsi o che abbia appena effettuato il posizionamento di uno stent esofageo.
L'opuscolo è stato organizzato in sezioni.
Preparazione e procedura: prima del posizionamento dello stent, è fondamentale seguire scrupolosamente le indicazioni mediche, che includono il digiuno nelle 8 ore precedenti e una dieta liquida/cremosa nelle 24 ore precedenti.
Rischi e gestione: sebbene l'inserimento dello stent sia generalmente sicuro, l'opuscolo informa il paziente sulle possibili complicanze e sulla possibile comparsa di intorpidimento della gola e un lieve dolore toracico post-procedurale, destinati a diminuire nel tempo.
Consistenza degli alimenti dopo il posizionamento dello stent: La ripresa dell'alimentazione è graduale e suddivisa in fasi:

- **Fase 1 (prime 48 ore):** dieta liquida/semiliquida.
- **Fase 2 (successive 72 ore):** dieta cremosa frazionata in 5-6 pasti.
- **Fase 3 (solo se ben tollerata):** dieta solido-morbida, frazionata in 5-6 pasti, con particolare attenzione alla masticazione.

La progressione tra le fasi è soggettiva, e in caso di difficoltà nell'assunzione di un certo tipo di consistenza, è fondamentale non passare alla fase successiva e consultare il medico.
Consigli dietetici generali e comportamentali: L'opuscolo include consigli pratici per incrementare l'apporto calorico e proteico giornalieri ed indicazioni comportamentali per ridurre il rischio di ostruzione dello stent e di reflusso gastroesofageo. Viene inoltre sottolineata l'importanza di monitorare regolarmente il peso corporeo e, in caso di calo ponderale o inappetenza, di contattare il servizio di Nutrizione Clinica per una valutazione nutrizionale.

Consigli sulla gestione di alcune problematiche associate alla presenza dello stent: reflusso gastroesofageo, dolore, problemi di deglutizione persistenti, ostruzione/blocco dello stent.
Esempi di giornate alimentari per la FASE 2 e la FASE 3.

In conclusione, l'opuscolo si propone come guida pratica a disposizione dei professionisti, specialisti e non, della nutrizione, da illustrare e consegnare al paziente in procinto di sottoporsi, o che abbia appena effettuato, il posizionamento di uno stent esofageo.

Conclusioni

- Importanza di un approccio proattivo e condiviso nel paziente a rischio di malnutrizione o malnutrito: formare e sensibilizzare tutti gli operatori sanitari in ambito oncologico a riconoscere precocemente ed a segnalare in modo tempestivo al Servizio di Nutrizione Clinica il paziente a rischio di malnutrizione.
- Razionale di utilizzo del libretto per il paziente portatore di stent esofageo: utilizzare il libretto come strumento informativo di primo livello che il personale sanitario non specialista della nutrizione consegnerà al paziente candidato al posizionamento di uno stent esofageo. A questo primo step dovrà seguire un invio del paziente al Servizio di Nutrizione Clinica per una presa in carico personalizzata.
- Digiuno di 8 ore prima del posizionamento di uno stent esofageo. Dopo la procedura dieta di consistenza modificata articolata in 3 fasi (48 h dieta liquida → 72 h dieta cremosa → passaggio a dieta soldo-morbida solo se tollerata); non passare a fase successiva in caso di difficoltà. Frazionare l'alimentazione in almeno 5-6 pasti al giorno. Mantenere un'elevata densità proteica e calorica in ciascun pasto. Consigli sugli alimenti da preferire e quelli da escludere.
- Importanza del monitoraggio regolare (settimanale) del peso corporeo, dei sintomi che possono inficiare l'alimentazione (es. disfagia, dolore nella deglutizione, sospetta ostruzione dello stent, inappetenza etc.), della consistenza alimentare consumata dal paziente dopo il posizionamento di uno stent esofageo (es. se persistenza di dieta liquida per >3–4 giorni segnalarlo tempestivamente al servizio di Nutrizione Clinica per eventuale avvio supplementazione nutrizionale orale).

Bibliografia

- Boyle, E., & Elliott, J. A. (2025). *Novel nutrition strategies in gastric and esophageal cancer*. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, *19*(2), 89–104. https://doi-org.bvsp.idm.oclc.org/10.1080/17474124.2025.2457444
- Davies SJ, West MA, Rahman SA, Underwood TJ, Marino LV. *Oesophageal cancer: The effect of early nutrition support on clinical outcomes*. Clin Nutr ESPEN. 2021 Apr;42:117-123. https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.02.006.
- Diamantopoulos, A., Choudhury, S. R., Irani, F. G., Tinto, H. R., & Sabharwal, T. (2023). *CIRSE Standards of Practice on Oesophageal and Gastroduodenal Stenting. Cardiovascular and interventional radiology*, 46(5), 562–572. https://doi.org/10.1007/s00270-023-03395-0
- Dudzic, W., Płatkowski, C., Folwarski, M., Meyer-Szary, J., Kaźmierczak-Siedlecka, K., Ekman, M., Wojciechowicz, T., & Dobosz, M. (2023). *Nutritional Status and the Outcomes of Endoscopic Stenting in Benign and Malignant Diseases of the Oesophagus*. Nutrients, 15(6), 1524. https://doi.org/10.3390/nu15061524
- Istituto Europeo di Oncologia. *Protesi o stenosi esofagee e nutrizione*. IEO Booklets. https://www.ieo.it/Documents/Materiale%20infoeducativo/75_Protesi%20o%20Stenosi%20Esofagee%20e%20Nutrizione%20(CSE%20DO%203258%20A).pdf
- Lee JH, Kedia P, Stavropoulos SN, Carr-Locke D. *AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Management of Perforations in Gastrointestinal Tract: Expert Review*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Nov;19(11):2252-2261.e2. https://doi: 10.1016/j.cgh.2021.06.045.
- *Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2023 Jul 4. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594295/
- Ono T. *Importance of early detection of esophageal cancer before the tumor progresses too much for effective treatment*. World J Gastrointest Oncol. 2024 Aug 15;16(8):3382-3385. https://doi: 10.4251/wjgo.v16.i8.3382.
- Spaander MC, Baron TH, Siersema PD, Fuccio L, Schumacher B, Escorsell À, Garcia-Pagán JC, Dumonceau JM, Conio M, de Ceglie A, Skowronek J, Nordsmark M, Seufferlein T, Van Gossum A, Hassan C, Repici A, Bruno MJ. *Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline*. Endoscopy. 2016 Oct;48(10):939-48. https://doi: 10.1055/s-0042-114210.

- Spaander MCW, van der Bogt RD, Baron TH, Albers D, Blero D, de Ceglie A, Conio M, Czakó L, Everett S, Garcia-Pagán JC, Ginès A, Jovani M, Repici A, Rodrigues-Pinto E, Siersema PD, Fuccio L, van Hooft JE. *Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021*. Endoscopy. 2021 Jul;53(7):751-762. https://doi: 10.1055/a-1475-0063.
- Russo S, Anker CJ, Codipilly DC, Abood G, Akselrod D, Hallemeier CL, Jethwa KR, Jin Z, Kim E, Kennedy T, Lee P, Miller ED, Newman NB, Selfridge JE, Sharma N, Small W Jr, Tchelebi L, Williams VM, Simone CB 2nd. *Executive Summary of the American Radium Society Appropriate Use Criteria for the Use of Esophageal Stents in Patients With Esophageal Cancer: Systematic Review and Guidelines*. Am J Clin Oncol. 2025 Jun 25. https://doi: 10.1097/COC.0000000000001222.
- Royal United Hospitals Bath NHS Foundation Trust. *Oesophageal stents and managing your diet after*. Revision 09/2022. https://www.ruh.nhs.uk/patients/patient_information/Oesophageal_Stent_Diet_Sheet.pdf

5.2. Suggestioni sulle modificazioni del microbiota intestinale nel paziente gastrectomizzato

Introduzione

Il tratto gastroenterico umano ospita una comunità microbica estremamente abbondante e diversificata, che svolge un ruolo fondamentale nella fisiologia dell'ospite, regolando numerosi processi digestivi e metabolici. I batteri commensali risultano indispensabili per l'estrazione, la biosintesi e la biodisponibilità di un'ampia gamma di macromolecole e metaboliti essenziali, tra cui acidi biliari, lipidi, amminoacidi, vitamine e acidi grassi a catena corta (SCFAs).

Il microbiota intestinale comprende batteri, funghi e virus, ed è organizzato tassonomicamente secondo una gerarchia che si sviluppa dai phyla fino alle specie. Sono state identificate oltre 2000 specie batteriche, distribuite in almeno 12 phyla distinti; tuttavia, la quasi totalità della biomassa intestinale (≈93%) è riconducibile a un numero limitato di phyla dominanti: Firmicutes (≈65%), Bacteroidetes (≈23%), Proteobacteria e Actinobacteria (≈5%) (Soldán M, et al., 2024; Rinninella E, et al., 2019). La distribuzione del microbiota varia lungo il tratto gastrointestinale: stomaco e intestino tenue presentano comunità relativamente meno abbondanti e diversificate, mentre l'intestino crasso si caratterizza per una maggiore diversità microbica. L'eterogeneità dei diversi batteri che popolano il tratto gastrointestinale è influenzata da molteplici fattori locali, tra cui il pH luminale, la disponibilità di substrati nutritivi, la pressione parziale dell'ossigeno, la velocità di transito e la composizione delle secrezioni dell'ospite (Walter J, et al., 2011).

Anche la cavità orale ospita un microbiota estremamente diversificato, con oltre 700 specie batteriche appartenenti a 6 phyla predominanti: *Bacteroidetes*, *Firmicutes* (tra i quali prevalgono i generi Streptococcus, Peptostreptococcus e Stomatococcus), *Fusobacteria*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Spirochaetes* (Zhang Y, et al. 2018). A livello esofageo, si osserva una prevalenza del genere Streptococcus, mentre nello stomaco del soggetto sano sono più frequentemente presenti i generi Prevotella, Veillonella e Haemophilus (Yang et al., 2009). Nell'intestino crasso, infine, si riscontra una netta predominanza di batteri anaerobi obbligati, con i phyla Firmicutes e Bacteroidetes che costituiscono circa il 90% della comunità microbica residente (El Aidy S, et al. 2015; Walter J, et al. 2011).

Il carcinoma gastrico (GC) ha registrato, negli ultimi anni, un calo dell'incidenza e della mortalità; tuttavia, secondo i dati del Global cancer statistics 2022, GLOBOCAN, esso rimane la quinta neoplasia più diffusa e una delle principali cause di morte per tumore a livello mondiale (Duan Y, et al. 2025). La sua eziologia è multifattoriale e riflette l'interazione tra fattori genetici e ambientali, tra cui l'infezione da Helicobacter pylori, lo stile di vita, le condizioni socioeconomiche, il regime alimentare e l'invecchiamento.

In particolare, l'infezione da H. pylori rappresenta uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo del GC, e la sua eradicazione costituisce una strategia di prevenzione primaria di comprovata efficacia. Questo microrganismo induce un'infiammazione cronica della mucosa gastrica che favorisce la progressione verso condizioni preneoplastiche e contribuisce all'instaurarsi di disbiosi gastrica (Duan Y, et al. 2025). Durante il processo di cancerogenesi, le alterazioni istologiche della mucosa e la riduzione dell'acidità gastrica determinano un microambiente favorevole alla proliferazione di batteri dotati di elevato potenziale

genotossico, in grado di produrre metaboliti capaci di danneggiare il DNA delle cellule gastriche. H. pylori sembra esercitare un ruolo nel processo di cancerogenesi soprattutto nella sua fase iniziale; successivamente, la sua presenza si riduce, lasciando spazio ad altre specie batteriche appartenenti a ceppi intestinali normalmente assenti nello stomaco sano. Tra queste si annoverano membri delle famiglie Lactobacillaceae e Streptococcaceae, nonché i generi Staphylococcus, Clostridium e Fusobacterium (in particolare Fusobacterium nucleatum); sono inoltre stati isolati Enterococcus, Carnobacterium e Glutaminibacter (Rajilic-Stojanovic M, et al. 2020).
Parallelamente, nello stomaco di pazienti con GC è stata osservata una maggiore colonizzazione da parte di batteri di origine orale, suggerendo un fenomeno di traslocazione microbica. Tale condizione è stata associata alla produzione di metaboliti tossici, tra cui specie reattive dell'ossigeno (ROS) e composti N-nitroso, i quali possono contribuire all'attivazione di oncogeni, all'insorgenza di mutazioni genetiche, al danno al DNA, alla proliferazione cellulare e all'angiogenesi (Mascaretti F, et al. 2024).

Il microbiota intestinale nel paziente gastrectomizzato

A seguito della gastrectomia si può verificare un'alterazione della composizione del microbiota intestinale con un aumento di alcuni batteri potenzialmente patogeni e una diminuzione di quelli commensali (Imai Y, et al. 2022).
Nello studio condotto da He Y, et al. (2025), è stato osservato che, a livello di phylum, il microbiota intestinale dei pazienti sottoposti a gastrectomia presenta una minore abbondanza di Bacteroidota, Synergistota e Verrucomicrobiota, e, a livello di genere, una diminuzione di flora Bacteroides, Faecalibacterium, Blautia e Lachnospiraceae (gruppo NK4A136). Tale riduzione può essere attribuibile a diversi fattori, tra cui lo stress chirurgico e le modifiche nella secrezione acida gastrica e nella motilità intestinale. Parallelamente, è stato osservato, a livello di phylum, un aumento di Campylobacter, Actinobacteria (Actinobaciota) e Bacillota, e a livello di genere, un incremento di batteri aerobi o anaerobi facoltativi come Campylobacter, Porphyromonas, Finegoldia, Dialister, Anaerococcus e Corynebacterium, probabilmente favorito dalla ricostruzione del tratto digestivo. In particolare, l'aumento di Porphyromonas supporta l'ipotesi di una possibile traslocazione batterica dalla cavità orale, mentre l'incremento di Finegoldia e Anaerococcus, considerati patogeni condizionali, è di particolare rilevanza poiché potrebbe essere collegato a un potenziale rischio aumentato di infezioni post-operatorie (He Y, et al. 2025).
Tra i fattori implicati nelle modifiche del microbiota intestinale nel postoperatorio vi sono:

1) l'aumento del pH gastrico:
La gastrectomia comporta la perdita totale o parziale della barriera gastrica, consentendo ai batteri tipici della cavità orale di sopravvivere al passaggio gastrico e di colonizzare la parte distale del tratto gastrointestinale. Questo fenomeno, noto come "oralizzazione" del microbiota intestinale, porta a una maggiore abbondanza di batteri come:

- Streptococcus, batterio comune nella cavità orale e frequentemente associato alla disbiosi indotta dai PPI,
- Veillonella, Mogibacterium (osservato nei pazienti con diarrea post-gastrectomia), Prevotella e Oribacterium.

2) l'aumento dell'ossigeno intestinale:
L'intervento di gastrectomia è associato ad una maggiore concentrazione di ossigeno nell'intestino distale. Questo ambiente alterato crea una nicchia adatta per i microbi aerobi e anaerobi facoltativi, che normalmente non sono presenti a livello intestinale, tra cui Streptococcus, Enterococcus, Escherichia (il cui aumento è una delle differenze più evidenti tra il microbiota intestinale dei pazienti gastrectomizzati e quello dei soggetti sani), Enterobacter e Klebsiella e batteri del phylum Proteobacteria. Questa sovracrescita batterica a livello dell'intestino tenue, frequentemente presente a seguito della gastrectomia, può essere associata alla presenza di sintomi quali gonfiore e flatulenza, diarrea e dolore addominale.

3) le modifiche del flusso biliare:

La gastrectomia, sia parziale che totale, modifica il normale percorso anatomico e funzionale del tratto gastrointestinale: l'alterazione del normale flusso biliare può creare un ambiente favorevole per la crescita di alcuni batteri specifici, in particolare del genere Clostridium. Questi batteri in eccesso sono in grado di trasformare gli acidi biliari primari in acidi biliari secondari, come l'acido desossicolico (DCA), che si è visto essere presente in quantità elevate nelle feci dei pazienti gastrectomizzati (Maksimaityte V, et al. 2021).

Nella letteratura recente vi è un interesse crescente riguardo al ruolo emergente del microbiota intestinale come fattore coadiuvante nella risposta dell'ospite alle terapie oncologiche (Ma W, et al. 2019; Marashi A, et al. 2024). Tra gli studi che hanno indagato l'associazione tra microbiota ed efficacia delle terapie farmacologiche nel GC si evidenzia:

- una possibile correlazione tra una maggiore abbondanza di Lactobacillus e una migliore risposta all'immunoterapia (Han Z, et al. 2023);
- una possibile associazione tra la presenza di Odoribacter e Veillonella e la risposta tumorale al farmaco immunoterapico Nivolumab in pazienti con tumore gastrico avanzato (Sunakawa Y, et al. 2021).

La ricerca scientifica sta inoltre esplorando il potenziale legame tra modifiche del microbiota orale e gastrico e il GC al fine di poter individuare potenziali futuri marcatori precoci di malattia (Raoul P, et al. 2024). Alcuni studi hanno preso in considerazione per esempio la raccolta bioptica di campioni di mucosa gastrica per la ricerca di batteri orali specifici del GC da utilizzare come marker di GC, altri hanno proposto di ricercare i ceppi potenzialmente correlati al GC con l'esame del microbiota orale tramite campioni di saliva oppure tramite l'analisi della della patina linguale; altri ancora propongono come marcatore la misurazione delle concentrazioni plasmatiche degli SCFAs.

In conclusione, il trattamento chirurgico del tumore gastrico rimane un punto cruciale per la cura di questa patologia e sembra essere associato ad alterazioni significative e complesse del microbiota intestinale. Tali alterazioni, accompagnate dai cambiamenti anatomici, possono contribuire all'insorgenza di una disbiosi con possibile perdita di batteri benefici e incremento di quelli patogeni. La comprensione e la modulazione dei cambiamenti del microbiota potrebbero rappresentare uno strumento utile a migliorare il recupero nel post-operatorio e ad ottimizzare le terapie oncologiche.

Recenti studi stanno inoltre indagando l'efficacia della terapia nutrizionale nel riequilibrare il microbiota umano in un'ottica preventiva rispetto alla progressione della cancerogenesi (Raoul P, et al. 2024). A tal fine, sono stati presi in esame i seguenti substrati caratterizzati da un'azione positiva sul microbiota:

ACIDI GRASSI A CATENA CORTA (SCFAs):

Gli SCFAs esercitano un ruolo protettivo sul ciclo cellulare, sull'apoptosi e sulla risposta immunitaria modulando i percorsi cellulari, i fattori di trascrizione e la regolazione epigenetica.

Una riduzione dei batteri produttori di SCFAs nel microbiota intestinale, come conseguenza di una disbiosi orale e della traslocazione batterica a livello gastrico e intestinale, potrebbe essere un fattore che concorre allo sviluppo e alla progressione del GC, contribuendo a creare un microambiente pro-infiammatorio e disbiotico (Nouri Z, et al. 2023). Altri studi, come già menzionato, hanno evidenziato una riduzione totale nella produzione di SCFAs a seguito dell'intervento chirurgico con possibili implicazioni sulla permeabilità intestinale e sul decorso postoperatorio (Liang W, et al. 2019).

Alla luce di queste considerazioni si è ipotizzato che la somministrazione di SCFAs potrebbe essere un trattamento adiuvante nel GC, ma saranno necessari ulteriori approfondimenti a sostegno (Nouri Z, et al. 2023).

PREBIOTICI:

I prebiotici, tra cui inulina, frutto-oligosaccaridi (FOS) e galatto-oligosaccaridi (GOS), sono fibre non digeribili che vengono fermentate attivamente dai batteri del colon, promuovendo selettivamente la crescita di batteri benefici. Dopo la gastrectomia la somministrazione di fibre prebiotiche (eventualmente associata a probiotici) potrebbe rappresentare un potenziale trattamento della diarrea post-intervento; i prebiotici

influiscono sulla produzione di SCFAs da parte della flora intestinale con miglioramento della funzione di barriera intestinale e promozione della crescita di Bifidi e Lattobacilli (Zhao R, et al. 2017).

POLIFENOLI:

I polifenoli hanno effetti antiossidanti, antinfiammatori e immunomodulanti e agiscono in modo protettivo tramite un'interazione benefica con il microbiota orale, gastrico e intestinale (Wang X, et al. 2022). Una recente meta-analisi ha evidenziato come l'integrazione con polifenoli possa migliorare significativamente la crescita di specie batteriche benefiche nel colon (Bifidobatteri e Lattobacilli) e sopprimere quella di specie batteriche dannose o indesiderate (Clostridium ed Escherichia coli) (Ma G, et al. 2020). Tra i polifenoli, i composti più studiati sono quelli contenuti nel tè verde, il resveratrolo, la curcumina e la quercetina (Raoul P et al.2024). In particolare sono stati condotti alcuni studi sul possibile ruolo del resveratrolo nell'inibire la crescita delle cellule tumorali nel GC, sia con un'azione diretta sulla cellula che indiretta promuovendo la crescita di batteri benefici nell'intestino, ma al momento restano ancora studi in fase pre-clinica (Kim S, et al. 2020; Ren M, et al. 2020).

ALIMENTI FERMENTATI E PROBIOTICI:

I probiotici sono microrganismi viventi, normalmente presenti nel nostro intestino, che contribuiscono al benessere dell'individuo. Si trovano anche in alimenti fermentati come yogurt, kefir, crauti e kimchi. L. casei viene utilizzato nei processi di fermentazione del latte per produrre yogurt e formaggi, ed è stato associato a importanti benefici per la salute, come la regolazione del microbiota intestinale, effetti pro-apoptotici e anti-proliferativi e la produzione di peptidi bioattivi.

Tuttavia, una recente meta-analisi non ha individuato alcuna correlazione tra consumo di yogurt e GC, suggerendo che il suo potenziale effetto protettivo potrebbe derivare da un consumo molto più elevato di tale alimento (Collatuzzo G, et al. 2023). Dopo la gastrectomia, invece, la supplementazione con probiotici potrebbe essere utilizzata per trattare la disbiosi, con possibile riduzione della risposta infiammatoria e migliore ripresa post-intervento (Zheng C, et al. 2019; Zheng C, et al. 2021).

Conclusioni

- Il microbiota gastrointestinale è molto eterogeneo. La composizione microbica è influenzata da fattori locali quali pH luminale, tensione di ossigeno, disponibilità di substrati e motilità intestinale.
- L'infezione da Helicobacter pylori promuove infiammazione cronica e disbiosi gastrica favorendo la progressione verso lesioni preneoplastiche; durante la cancerogenesi la densità di H. pylori diminuisce e si osserva un arricchimento di specie batteriche intestinali e orali potenzialmente genotossiche, implicate nella produzione di ROS e composti N-nitrosi.
- La gastrectomia altera profondamente il microbiota: l'aumento del pH gastrico, la maggiore tensione di ossigeno e la modificazione del flusso biliare favoriscono l'oralizzazione e la sovra crescita di microrganismi facoltativi aerobi/anaerobi, con contestuale riduzione dei taxa produttori di SCFA (acidi grassi a catena corta). Questi cambiamenti si traducono in alterazioni metaboliche e immunitarie che compromettono l'omeostasi mucosale a livello dell'intestino tenue, con possibile colonizzazione anche del colon in condizioni di disbiosi marcata.
- Le alterazioni postoperatorie del microbiota sono associate a manifestazioni cliniche (SIBO-like: gonfiore, flatulenza, diarrea, dolore addominale), maggior rischio di infezioni opportunistiche e potenziale modulazione della risposta alle terapie oncologiche.

Bibliografia

- Collatuzzo G, Negri E, Pelucchi C, Bonzi R, Turati F, Rabkin CS, Liao LM, Sinha R, Palli D, Ferraroni M, López-Carrillo L, Lunet N, Morais S, Albanes D, Weinstein SJ, Parisi D, Zaridze D, Maximovitch D, Dierssen-Sotos T, Jiménez-Moleón JJ, Vioque J, Garcia de la Hera M, Curado MP, Dias-Neto E, Hernández-Ramírez RU, López-Cervantes M, Ward MH, Tsugane S, Hidaka A, Lagiou A, Lagiou P, Zhang ZF, Trichopoulou A, Karakatsani A, Camargo MC, La Vecchia C, Boffetta P. *Yoghurt Intake and Gastric Cancer: A Pooled Analysis of 16 Studies of the StoP Consortium*. Nutrients. 2023 Apr 13;15(8):1877. https://doi: 10.3390/nu15081877.

- El Aidy S, van den Bogert B, Kleerebezem M. *The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health*. Curr Opin Biotechnol. 2015 Apr;32:14-20. https://doi: 10.1016/j.copbio.2014.09.005.
- Han Z, Cheng S, Dai D, Kou Y, Zhang X, Li F, Yin X, Ji J, Zhang Z, Wang X, Zhu N, Zhang Q, Tan Y, Guo X, Shen L, Peng Z. *The gut microbiome affects response of treatments in HER2-negative advanced gastric cancer*. Clin Transl Med. 2023 Jul;13(7):e1312. https://doi: 10.1002/ctm2.1312.
- He Y, Gao S, Jiang L, Yang J. *Changes in gut microbiota after gastric cancer surgery: a prospective longitudinal study.* Front Oncol. 2025 Jan 22;14:1533816. https://doi: 10.3389/fonc.2024.1533816.
- Imai Y, Lee SW, Sakaguchi S, Kato-Kogoe N, Taniguchi K, Omori M, Tanaka R, Honda K, Osumi W, Nakano T, Ueno T, Uchiyama K. *Comparison of the gastric microbiome in Billroth I and Roux-en-Y reconstructions after distal gastrectomy*. Sci Rep. 2022 Jun 22;12(1):10594. https://doi: 10.1038/s41598-022-14886-4.
- Kim S, Kim W, Kim DH, Jang JH, Kim SJ, Park SA, Hahn H, Han BW, Na HK, Chun KS, Choi BY, Surh YJ. *Resveratrol suppresses gastric cancer cell proliferation and survival through inhibition of PIM-1 kinase activity*. Arch Biochem Biophys. 2020 Aug 15;689:108413. https://doi: 10.1016/j.abb.2020.108413.
- Liang, W., Yang, Y., Wang, H., Wang, H., Yu, X., Lu, Y., Shen, S., & Teng, L. (2019). *Gut microbiota shifts in patients with gastric cancer in perioperative period*. Medicine, 98(35), e16626. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000016626.
- Guiling MA and Yanting C. *Polyphenol supplementation benefits human health via gut microbiota: A systematic review via meta-analysis*. Journal of Functional Foods, 2020, 66: 103829.
- Ma W, Mao Q, Xia W, Dong G, Yu C, Jiang F. *Gut Microbiota Shapes the Efficiency of Cancer Therapy*. Front Microbiol. 2019 Jun 25;10:1050. https://doi: 10.3389/fmicb.2019.01050.
- Mascaretti F, Haider S, Amoroso C, Caprioli F, Ramai D, Ghidini M. *Role of the Microbiome in the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Cancers*. J Gastrointest Cancer. 2024 Jun;55(2):662-678. https://doi: 10.1007/s12029-024-01021-x.
- Maksimaityte V, Bausys A, Kryzauskas M, Luksta M, Stundiene I, Bickaite K, Bausys B, Poskus T, Bausys R, Strupas K. *Gastrectomy impact on the gut microbiome in patients with gastric cancer: A comprehensive review*. World J Gastrointest Surg. 2021 Jul 27;13(7):678-688. https://doi: 10.4240/wjgs.v13.i7.678.
- Marashi A, Hasany S, Moghimi S, Kiani R, Mehran Asl S, Dareghlou YA, Lorestani P, Varmazyar S, Jafari F, Ataeian S, Naghavi K, Sajjadi SM, Haratian N, Alinezhad A, Azhdarimoghaddam A, Sadat Rafiei SK, Anar MA. *Targeting gut-microbiota for gastric cancer treatment: a systematic review*. Front Med (Lausanne). 2024 Aug 2;11:1412709. https://doi: 10.3389/fmed.2024.1412709.
- Nouri Z, Choi SW, Choi IJ, Ryu KW, Woo SM, Park SJ, Lee WJ, Choi W, Jung YS, Myung SK, Lee JH, Park JY, Praveen Z, Woo YJ, Park JH, Kim MK. *Exploring Connections between Oral Microbiota, Short-Chain Fatty Acids, and Specific Cancer Types: A Study of Oral Cancer, Head and Neck Cancer, Pancreatic Cancer, and Gastric Cancer*. Cancers (Basel). 2023 May 24;15(11):2898. https://doi: 10.3390/cancers15112898.
- Raoul P, Maccauro V, Cintoni M, Scarpellini E, Ianiro G, Gasbarrini A, Mele MC, Rinninella E. *Microbiota-Gastric Cancer Interactions and the Potential Influence of Nutritional Therapies*. Int J Mol Sci. 2024 Jan 30;25(3):1679. https://doi: 10.3390/ijms25031679.
- Rajilic-Stojanovic M, Figueiredo C, Smet A, Hansen R, Kupcinskas J, Rokkas T, Andersen L, Machado JC, Ianiro G, Gasbarrini A, Leja M, Gisbert JP, Hold GL. *Systematic review: gastric microbiota in health and disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Mar;51(6):582-602. https://doi: 10.1111/apt.15650.
- Ren M, Zhou X, Gu M, Jiao W, Yu M, Wang Y, Liu S, Yang J, Ji F. *Resveratrol synergizes with cisplatin in antineoplastic effects against AGS gastric cancer cells by inducing endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis and G2/M phase arrest*. Oncol Rep. 2020 Oct;44(4):1605-1615. https://doi: 10.3892/or.2020.7708.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. *What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. Microorganisms*. 2019 Jan 10;7(1):14. https://doi: 10.3390/microorganisms7010014.
- Soldán M, Argalášová Ľ, Hadvinová L, Galileo B, Babjaková J. *The Effect of Dietary Types on Gut Microbiota Composition and Development of Non-Communicable Diseases: A Narrative Review*. Nutrients. 2024 Sep 17;16(18):3134. https://doi: 10.3390/nu16183134.
- Sunakawa Y, Matoba R, Inoue E, Sakamoto Y, Kawabata R, Ishiguro A, Akamaru Y, Kito Y, Takahashi M, Matsuyama J, Yabusaki H, Makiyama A, Suzuki T, Tsuda M, Yasui H, Kawakami H, Muro K, Eguchi Nakajima T, Ichikawa W, Fujii M. *Genomic pathway of gut microbiome to predict efficacy of nivolumab in advanced gastric cancer: DELIVER trial (JACCRO GC-08)*. Journal of Clinical Oncology. 2021; Vol 39, n. 3, suppl.
- Walter J, Ley R. *The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes.* Annu Rev Microbiol. 2011;65:411-29. https://doi: 10.1146/annurev-micro-090110-102830.
- Wang X, Qi Y, Zheng H. *Dietary Polyphenol, Gut Microbiota, and Health Benefits*. Antioxidants (Basel). 2022 Jun 20;11(6):1212. https://doi: 10.3390/antiox11061212.
- Yang L, Lu X, Nossa CW, Francois F, Peek RM, Pei Z. *Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome.* Gastroenterology. 2009 Aug;137(2):588-97. https://doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.046.
- Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. *Human oral microbiota and its modulation for oral health*. Biomed Pharmacother. 2018 Mar;99:883-893. https://doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.146.
- Zhao R, Wang Y, Huang Y, Cui Y, Xia L, Rao Z, Zhou Y, Wu X. *Effects of fiber and probiotics on diarrhea associated with enteral nutrition in gastric cancer patients: A prospective randomized and controlled trial*. Medicine (Baltimore). 2017 Oct;96(43):e8418. https://doi: 10.1097/MD.0000000000008418.

- Zheng C, Chen T, Wang Y, Gao Y, Kong Y, Liu Z, Deng X. *A randomised trial of probiotics to reduce severity of physiological and microbial disorders induced by partial gastrectomy for patients with gastric cancer*. J Cancer. 2019 Jan 1;10(3):568-576. https://doi: 10.7150/jca.29072.
- Zheng C, Chen T, Lu J, Wei K, Tian H, Liu W, Xu T, Wang X, Wang S, Yang R, Yang Y, Liu Z, Wei H, Deng X. *Adjuvant treatment and molecular mechanism of probiotic compounds in patients with gastric cancer after gastrectomy*. Food Funct. 2021 Jul 21;12(14):6294-6308. https://doi: 10.1039/d1fo01375k.