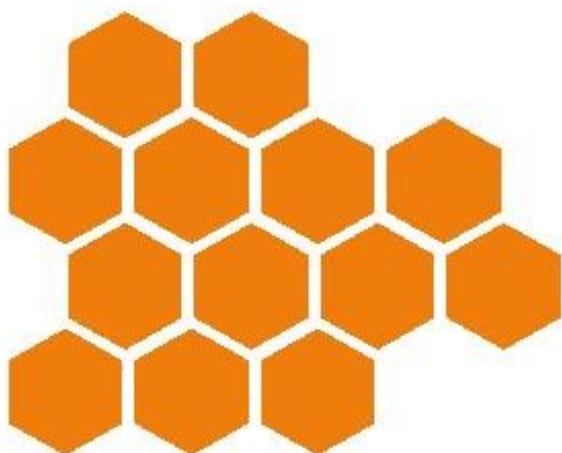


CARCINOMA DELLO STOMACO

Informazioni per i pazienti

A cura di: *Enrico Vasile*

30 giugno 2015



Gruppo di lavoro Linea Guida AIOM 2014 “NEOPLASIE DELLO STOMACO”

Coordinatore: *Carlo Barone*

Oncologia Medica - Univ. Cattolica Del S. Cuore - Roma

Segretario scientifico: *Enrico Vasile*

Oncologia 2 Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana - Pisa

Estensori:

Vincenzo Catalano

Oncologia Medica - A. O. San Salvatore - Pesaro

Ferdinando De Vita

Oncologia Medica - II Università - Napoli

Maria Di Bartolomeo

Oncologia Medica 2 - Fondazione Istituto Nazionale Tumori - Milano

Donato Nitti

Clinica Chirurgica II - Università degli Studi - Padova

Carmelo Pozzo

Oncologia Medica - Policlinico A. Gemelli - Università Sacro Cuore - Roma

Mario Scartozzi

Oncologia - A.O. Univesitaria - Monserrato (CA)

Vincenzo Valentini

Radioterapia 1 - Policlinico Univesitario A.Gemelli Università Cattolica S.Cuore - Roma

Revisori

AIOM: *Alfredo Falcone*

SIGE: *Bruno Annibale*

AIRO: *Antonino De Paoli*

SIAPEC: *Roberto Fiocca*

SICO: *Alfredo Garofalo*

SIAPEC: *Luca Saragoni*

Indice

Dati epidemiologici.....	4
Cenni di anatomia.....	4
Fattori di rischio.....	5
La diagnosi precoce: è possibile?	6
I sintomi	6
Come viene posta la diagnosi?	7
Quali sono gli stadi del tumore?	8
Quali trattamenti?	9
Chirurgia	9
Chemioterapia.....	10
Radioterapia	11
Follow up	12

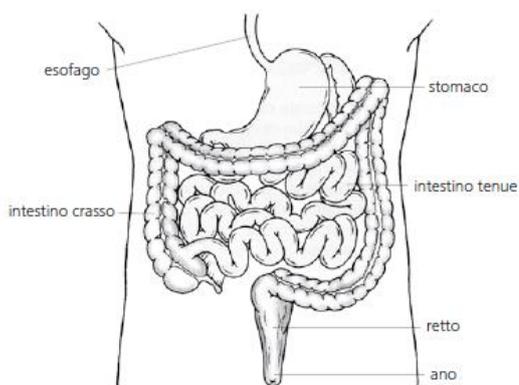
Dati epidemiologici

Nonostante una costante riduzione dell'incidenza di questa malattia, in Europa nel 2008 sono stati stimati oltre 80.000 nuovi casi di carcinoma gastrico. Escludendo i tumori della cute, nel complesso il carcinoma gastrico rappresenta il 3,4% di tutte le neoplasie in entrambi i sessi, è al sesto posto come incidenza (11,7 casi/100.000 in entrambi i sessi) ed al quinto posto come mortalità (8,4 decessi/100.000). Il carcinoma dello stomaco rappresenta la sesta neoplasia incidente tra gli uomini (16,7 casi/100.000) e la nona tra le donne (7,8 casi/100.000). L'incidenza varia con l'età e raggiunge il suo picco nella settima decade. Accanto alla complessiva riduzione in incidenza si osserva comunque un relativo incremento delle forme primitive a sede prossimale in particolare per quelle a livello della giunzione gastro-esofagea.

In Europa la sopravvivenza a 5 anni per i pazienti con diagnosi di carcinoma gastrico è intorno al 25%.

In Italia si stimano circa 13.200 nuovi casi di carcinoma gastrico per il 2013 e circa 10.000 decessi. Escludendo i tumori della cute, nel complesso il carcinoma gastrico rappresenta circa il 4% di tutti i tumori in entrambi i sessi, è al quinto posto come incidenza negli uomini (5% di tutti i tumori negli uomini) ed all'ottavo posto nelle donne (3% di tutti i tumori nelle femmine). Con il 7% circa dei decessi per tumore, il carcinoma gastrico occupa il quinto posto in entrambi i sessi. In Italia abbiamo assistito ad una costante riduzione di incidenza e mortalità sia negli uomini che nelle donne. Esiste in Italia una notevole variazione geografica in incidenza. Si possono infatti distinguere aree ad incidenza più elevata (regioni centrali, incidenza 26 casi/100.000 negli uomini e 13 casi/100.000 nelle donne), incidenza intermedia (regioni settentrionali, incidenza 22 casi/100.000 negli uomini e 11 casi/100.000 nelle donne), e incidenza bassa (regioni meridionali, incidenza 16 casi/100.000 negli uomini e 7 casi/100.000 nelle donne). La mortalità tra le diverse aree geografiche italiane appare coerente con i dati di incidenza. Per i casi insorti in Italia nel periodo 2005-2007 la sopravvivenza a 5 anni risulta intorno al 35% (34% nei maschi e 36% nelle femmine).

Cenni di anatomia



Lo stomaco fa parte dell'apparato digerente; è un organo cavo localizzato tra la parte terminale dell'esofago e l'intestino tenue. Il cibo che noi ingeriamo passa attraverso l'esofago e quindi finisce nello stomaco. Dall'alto verso il basso, si distinguono nello stomaco: il cardias o giunzione gastro-esofagea, il fondo, il corpo, l'antra e il piloro. La parete dello stomaco è costituita da quattro strati, che dall'interno verso l'esterno sono: la mucosa, la sottomucosa, la muscolare propria e la sierosa.

Fattori di rischio

L'*Helicobacter Pylori* (HP) è classificato dalla International Agency for Research on Cancer (IARC) come agente cancerogeno di tipo I con meccanismo patogenetico da ricondurre allo sviluppo di gastrite cronica atrofica e prevalentemente associato ad adenocarcinoma di tipo intestinale della regione antrale nelle popolazioni ad alto rischio. L'eradicazione dell'infezione da HP è un passo fondamentale per la prevenzione primaria del carcinoma gastrico.

Una corretta refrigerazione degli alimenti ed una efficiente "catena del freddo", hanno coinciso con una riduzione dell'incidenza di cancro gastrico attraverso la riduzione dei pericoli di contaminazione da parte di batteri, funghi ed altri agenti e conseguente riduzione dello sviluppo di nitrosamine. L'assunzione di elevate quantità di nitrati (presenti in concentrazioni elevate nei cibi conservati) rappresenta infatti un fattore di rischio, che può essere efficacemente prevenuto anche con opportune modificazione della dieta. Altri fattori potenzialmente prevenibili ed implicati nella genesi del cancro gastrico sono l'eccessivo consumo di sale, cibi affumicati e carni rosse. Anche il fumo di sigaretta rientra tra quei fattori di rischio per lo sviluppo di carcinoma gastrico, che possono essere ridotti con opportune modificazioni dello stile di vita. È stata inoltre suggerita una associazione tra obesità (reflusso gastro-esofageo) e neoplasie della giunzione gastro-esofagea/cardias. Questo fattore di rischio può essere potenzialmente controllato con riduzione del peso corporeo. Il valore protettivo di una dieta ricca di frutta e verdura per quanto suggerito deve ancora essere chiarito in via definitiva.

La maggioranza dei casi di carcinoma gastrico è rappresentata da forme sporadiche. Esistono comunque anche forme ereditarie, che costituiscono una proporzione variabile (comunque inferiore al 5%) dei casi totali. Una variante ereditaria di carcinoma gastrico può essere associata a sindromi quali FAP, HNPCC, Li Fraumeni, Peutz Jeghers o a Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC). Queste forme, una volta identificate, sono soggette a specifici protocolli di prevenzione e follow-up.

Altri fattori di rischio potenzialmente rilevanti sono rappresentati da età avanzata, sesso maschile, gastrite cronica atrofica, sindrome di Menetrier, gastrectomia parziale, gruppo sanguigno tipo A.

La diagnosi precoce: è possibile?

Nelle forme sporadiche di carcinoma gastrico non vi sono indicazioni specifiche al momento all'utilizzo di protocolli di screening; tuttavia, in alcuni paesi ad elevata incidenza (come il Giappone e la Corea) sono attivi dei protocolli di screening di popolazione sebbene non sia stato al momento stabilito quale sia la migliore metodica, a quale età iniziare i controlli e ogni quanti anni ripetere gli esami previsti per la diagnosi precoce.

I sintomi

I sintomi del cancro dello stomaco sono:

- disturbi persistenti della digestione;
- inappetenza;
- difficoltà di deglutizione;
- perdita di peso;
- sensazione di pienezza dopo i pasti;
- senso di nausea e vomito;
- sensazione di bruciore (pirosi);
- presenza di sangue nelle feci o feci nere;
- stanchezza dovuta ad anemia (causata da un sanguinamento dalla parete dello stomaco)

Non necessariamente tutti devono essere presenti e la maggior parte di coloro che accusano questi sintomi non si ammaleranno di tumore. Tuttavia, è importante che consultiate immediatamente il medico di famiglia per una loro valutazione.

Come viene posta la diagnosi?

La diagnosi di carcinoma gastrico può essere effettuata su esame biotico da gastroscopia, su resezione endoscopica (EMR/ESD) o chirurgia.

Il referto dovrebbe essere redatto da un patologo con esperienza nel settore e la diagnosi istologica dovrebbe essere classificata secondo i criteri WHO.

In presenza di malattia metastatica la diagnosi istologica dovrebbe includere la valutazione dell'espressione di HER-2 con immunistochimica +/- FISH.

Le procedure di valutazione iniziale dovrebbero comprendere:

- Esame obiettivo (visita medica);
- Esami ematochimici (emocromo, funzionalità epatica e renale);
- Gastroscopia con biopsia (preferibili biopsie multiple alla periferia della lesione);
- TC torace-addome-pelvi con mezzo di contrasto.

L'ecografia endoscopica si è rivelata utile nel determinare l'estensione distale e prossimale del tumore e lo stadio T soprattutto nelle neoplasie prossimali. Tale esame può essere utile anche nella valutazione dello stadio N. Questo esame potrebbe non essere necessario nei pazienti con malattia metastatica.

La laparoscopia (con o senza lavaggio peritoneale) può essere utilizzata nei pazienti considerati potenzialmente resecabili allo scopo di escludere malattia metastatica peritoneale.

L'esame PET (o meglio PET-TC) può portare ad una migliore definizione dello stadio in alcuni pazienti senza apparente diffusione metastatica con le metodiche radiologiche convenzionali, ma può risultare falsamente negativo soprattutto in pazienti con istotipo diffuso.

Quali sono gli stadi del tumore?

Lo stadio deve essere assegnato secondo quanto descritto nella VII edizione del manuale TNM (2010).

Staging

T1a	Tumore che invade la lamina propria o la muscolaris mucosae
T1b	Tumore che invade la submucosa
T2	Tumore che invade la muscolaris propria
T3	Tumore che penetra fino alla sottosierosa senza invasione
T4a	Tumore che invade la sierosa
T4b	Tumore che invade le strutture adiacenti

N1	metastasi in 1-2 linfonodiregionali
N2	metastasi in 3-6 linfonodiregionali
N3a	metastasi in 7-15 linfonodiregionali
N3b	metastasi in >15 linfonodiregionali

	T	N	M
Stadio IA	T1	N0	M0
Stadio IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T1	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIIA	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stage IIIB	T4a	N0-1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Stage IIIC	T4b	N2-3	M0
	T4a	N3	M0
Stage IV	Tany	Nany	M1

Quali trattamenti?

Chirurgia

La chirurgia rappresenta il trattamento più importante per la maggior parte dei casi di carcinoma dello stomaco localizzato. Le indicazioni ed il tipo di trattamento chirurgico per i pazienti portatori di cancro gastrico dipendono dalle caratteristiche della neoplasia al momento della diagnosi e variano a seconda si tratti di un cancro iniziale (Early Gastric Cancer, EGC), di un cancro avanzato (Advanced Gastric Cancer, AGC), di un cancro avanzato con diffusione agli organi circostanti (T4b).

È possibile realizzare una resezione endoscopica limitata alla mucosa EMR (Endoscopic Mucosal Resection EMR) o comprendente la sottomucosa (Endoscopic Submucosal Dissection ESD). La resezione endoscopica è indicata in presenza di un EGC con istologia di tipo intestinale sec. la classificazione di Lauren, limitato alla mucosa, ben differenziato, di diametro non superiore ai 2 cm e senza invasione linfatica o vascolare e/o ulcera intra-lesionale. Se all'esame istologico definitivo si conferma una resezione endoscopica R0 (con assenza di residuo microscopico di malattia, ovvero senza infiltrazione dei margini di resezione) e la neoplasia presenta tutte le caratteristiche istologiche descritte, non sono necessari ulteriori trattamenti chirurgici.

I principi di chirurgia radicale per il carcinoma dello stomaco avanzato sono: a) gastrectomia totale o subtotale con margini di resezione liberi da malattia; b) asportazione "in blocco" del grande e piccolo omento; c) asportazione "in blocco" dei linfonodi loco-regionali; d) resezione "in blocco" degli organi adesi alla neoplasia. Per le neoplasie dell'antro gastrico e del piloro la gastrosezione subtotale distale viene considerata l'intervento di scelta ed è indicata anche per le lesioni del terzo medio a condizione che il margine di resezione prossimale macroscopicamente libero da malattia sia di almeno 4 cm per i tumori di tipo intestinale e di 5 cm in tutti gli altri casi. Quando ci siano dei dubbi sul margine di resezione sia prossimale (gastrico) che distale (pilorico) è indicato un esame istologico estemporaneo della trancia al congelatore.

Per le neoplasie della giunzione gastro-esofagea è possibile utilizzare un approccio solo laparotomico oppure un approccio combinato toraco-addominale. In entrambi i casi è indicata una gastrectomia totale estesa ad un tratto di esofago di almeno 5 cm al di sopra della estensione macroscopica della neoplasia, oppure una esofago gastroplastica (Ivor Luis) nei casi con accesso toraco-addominale.

Dopo gastrectomia viene ricostruita la continuità digestiva.

Il numero di linfonodi metastatici ed il rapporto tra numero di linfonodi metastatici e numero di linfonodi esaminati sono tra i fattori prognostici più importanti per i pazienti con cancro gastrico sottoposti ad intervento radicale. Nella classificazione AJCC/UICC viene raccomandata l'asportazione di almeno 16 linfonodi. La linfoadenectomia D2 (asportazione dei linfonodi lungo la piccola e grande curvatura gastrica, l'arteria gastrica di sinistra, l'arteria epatica comune, il tronco celiaco, l'ilo splenico e l'arteria splenica) va considerata la dissezione linfonodale standard per il trattamento chirurgico radicale del carcinoma gastrico in quanto consente una corretta stadiazione della neoplasia e può essere curativo nei tumori ad estensione loco-regionale.

I risultati sinora riportati in letteratura dimostrano che la chirurgia dello stomaco può essere realizzata in corso di laparoscopia e che tale metodica, eseguita da un operatore esperto, non è gravata da maggiori morbilità e mortalità post-operatorie e può rispettare i principi di chirurgia oncologica che vengono applicati in corso di laparotomia

Chemioterapia

La chemioterapia è indicata in diversi stadi nel carcinoma dello stomaco.

Una chemioterapia adiuvante è indicata dopo l'intervento chirurgico radicale in pazienti con malattia in stadio II-III. Solitamente viene utilizzata una monochemioterapia contenente fluoropirimidine ma anche uno schema contenente capecitabina e oxaliplatino potrebbe essere utilizzato.

Nei pazienti affetti da neoplasia gastrica T3-T4 o N+ può essere preso in considerazione un trattamento perioperatorio con regimi contenenti fluoropirimidine e platino derivati prima e dopo di un intervento chirurgico.

La chemioterapia rappresenta l'opzione terapeutica di riferimento per i pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile e per i pazienti con malattia in fase metastatica. Gli obiettivi del trattamento in questo "setting" sono essenzialmente rappresentati dal prolungamento della sopravvivenza, dalla palliazione dei sintomi e dal miglioramento della qualità di vita.

La chemioterapia si è dimostrata superiore rispetto alla sola terapia di supporto nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti.

I regimi di combinazione hanno mostrato un piccolo ma significativo vantaggio in termini di sopravvivenza globale rispetto alla monochemioterapia; numerose sono le associazioni di farmaci impiegati. Il 5-Fluorouracile, la capecitabina, l'S-1, i derivati del platino come l'oxaliplatino e il cisplatino, i taxani come paclitaxel e docetaxel e l'irinotecan possono essere considerati i farmaci di riferimento nel trattamento della malattia avanzata.

Regimi a base di oxaliplatino e 5-fluororacile possono essere considerati il trattamento standard anche nel paziente anziano nell'ambito di una valutazione multidimensionale che definisca i soggetti "fit", e con un attento monitoraggio della tossicità.

Praticare un trattamento chemioterapico di seconda linea è ormai consuetudine accettata, anche se la percentuale dei pazienti trattata varia in relazione al paese d'origine (le percentuali sono più elevate nei paesi asiatici e più basse nei paesi occidentali e, soprattutto, nel continente americano). Dopo numerose esperienze in studi di fase II, recentemente tre studi randomizzati di fase III hanno dimostrato un vantaggio in sopravvivenza a favore della chemioterapia di seconda linea rispetto alla migliore terapia di supporto.

La chemioterapia di seconda linea dovrebbe essere considerata nei pazienti in buone condizioni cliniche generali (PS 0-1) in progressione di malattia dopo un trattamento chemioterapico di prima linea. La scelta del trattamento chemioterapico di seconda linea dipende dal trattamento praticato in prima linea.

Ad oggi un trial ha evidenziato la superiorità di un farmaco biomolecolare in associazione alla chemioterapia di prima linea: si tratta dello studio randomizzato di fase III ToGA condotto in pazienti con carcinoma gastrico positivo per la proteina HER2, localmente avanzato inoperabile o metastatico. Questo studio ha dimostrato come l'aggiunta del Trastuzumab, un anticorpo mirato contro la proteina HER2, ad una combinazione di cisplatino e fluoropirimidine, migliori significativamente la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da progressione ed il tasso di risposte obiettive rispetto alla sola chemioterapia. La maggiore efficacia del trattamento è stata registrata nei pazienti con elevata espressione di HER2 (IHC3+ e IHC2+/FISH+) nei quali è stata notata una riduzione del rischio di morte del 35%. Pertanto la combinazione della chemioterapia con cisplatino e fluoropirimidine insieme al Trastuzumab, rappresenta il trattamento di riferimento nei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato inoperabile o metastatico HER2 positivi.

Recentemente inoltre un anticorpo monoclonale antagonista di VEGFR-2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2), il Ramucirumab, ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza nel trattamento di seconda linea sia in monoterapia che associato a chemioterapia con paclitaxel. Ramucirumab appartiene alla classe di farmaci anti-angiogenetici, che agiscono riducendo l'apporto di sangue ed ossigenazione alle cellule tumorali.

Radioterapia

Anche la radioterapia è indicata in diverse situazioni nel carcinoma dello stomaco.

La radiochemioterapia adiuvante è indicata nei pazienti con tumore in stadio pT3 o pT4 e/o pN+, sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o con residuo di malattia.

I pazienti con neoplasia della giunzione gastro-esofagea con malattia localmente avanzata resecabile potrebbero giovare dell'associazione tra chemioterapia e radioterapia preoperatoria, rispetto alla sola chemioterapia.

Follow up

Circa il 40-60% dei pazienti trattati chirurgicamente svilupperà una recidiva e nell'80% accadrà entro i primi due anni. Le recidive loco regionali si presentano nel 20-30% dei casi, mentre il fegato e peritoneo sono gli organi a distanza che più frequentemente presentano un ripresa. Viene riportato in letteratura che il tipo istologico (intestinale o diffuso secondo la classificazione di Lauren) e l'entità dell'interessamento linfonodale possano in parte predire le possibili sedi di ripresa.

I markers e le indagini strumentali possono anticipare di qualche mese l'insorgenza dei sintomi ma ad oggi mancano studi randomizzati controllati che possano indicare il follow up appropriato dei pazienti dopo resezione chirurgica o dopo trattamento.

I principali obiettivi di una strategia di follow up sono la diagnosi precoce di recidive anastomotiche che possono essere curate chirurgicamente, la valutazione di anomalie che riguardano lo stato nutrizionale (anemia, difficoltà nella digestione, deficit nutrizionali) o individuazione di segni clinici legati alla recidiva.

Le linee guida internazionali propongono un follow up clinico, costituito dai soli parametri ematochimici e markers, lasciando le indagini strumentali in relazione alla sintomatologia riferita dal paziente. In caso di sospetto clinico di recidiva, la TC sembra avere maggiore sensibilità degli esami ecografici.

Potrebbe essere suggerito comunque lo schema seguente di valutazione periodica dei pazienti:

- Ogni 3-4 mesi per i primi due anni (0-2 anni): visita clinica incluso il peso, esami ematochimici (livelli di emoglobina, sideremia, funzionalità renale ed epatica) e strumentali da eseguire su necessità clinica a giudizio del medico.
- Ogni 6 mesi nei successivi tre anni (3-5 anni): visita clinica incluso il peso, esami ematochimici (livelli di emoglobina, sideremia, funzionalità renale ed epatica) e strumentali da eseguire su necessità clinica a giudizio del medico.
- La EGDS (esofago-gastro-duodenoscopia) appare utile in particolare in caso di gastrectomia subtotale per la ricerca di recidive locali o cancro su moncone; potrebbe essere ripetuta ogni 2-3 anni nei primi 5 anni e poi ogni 3-5 anni.

Pur non essendoci dati pubblicati, si ritiene accettabile che dopo 5 anni di follow up specialistico la sorveglianza possa essere proseguita annualmente dal medico di medicina generale.



Via Enrico Nöe, 23 - 20133 Milano
I piano

Telefono: +39 02 26 68 33 35

Email: fondazioneaiom@fondazioneaiom.it



Via Enrico Nöe, 23 - 20133 Milano
IV piano

Telefono: +39 02 70 63 02 79

Fax: +39 02 23 60 018

Email: aiom.segretario@aiom.it

