

I BISOGNI INSODDISFATTI NELLA PRESA IN CARICO DEI PAZIENTI CON TUMORI GASTROINTESTINALI

focus sugli stadi avanzati della malattia

realizzato da



Isheo

in collaborazione con



con il patrocinio di



INDICE

- 4 EXECUTIVE SUMMARY
- 7 I TUMORI GASTROINTESTINALI
- 15 MEDICAL UNMET NEEDS
- 23 ATTUALI OPZIONI TERAPEUTICHE
- 29 CONTINUUM OF CARE
- 35 L'IMPORTANZA DELLA NUTRIZIONE:
DALLA PREVENZIONE AL TRATTAMENTO
- 41 LA QUALITÀ DELLA VITA E IL SUPPORTO
PSICONCOLOGICO
- 47 CONCLUSIONI
- 48 APPENDICE
- 51 BIBLIOGRAFIA

EXECUTIVE SUMMARY

I tumori sono la seconda causa di morte nel nostro Paese e determinano il 29% di tutti i decessi. In particolare, **i tumori gastrointestinali**, tra cui l'adenocarcinoma dello stomaco, del pancreas e del colon-retto, noti per essere molto aggressivi, **sono fra le prime 5 cause di morte oncologica** in entrambi i sessi¹. **L'adenocarcinoma dello stomaco** (o tumore gastrico) si stima abbia colpito nel 2019 in Italia 14.300 persone (di cui 8.400 uomini e 5.900 donne), con un tasso di incidenza più elevato al Nord rispetto al Sud². Sebbene il tasso di incidenza di questo tumore sia diminuito negli ultimi decenni, il **tasso di sopravvivenza a 5 anni** continua ad essere basso e in Italia si aggira attorno al **32%**². L'elevato numero di diagnosi tardive, la scarsità di opzioni terapeutiche disponibili e l'elevato rischio di recidiva associato a questa patologia, ridimensionano ulteriormente il dato relativo al tasso di sopravvivenza a 5 anni, che arriva così al 4%³. Si osserva inoltre un **incremento** di pazienti giovani con diagnosi in stadio avanzato⁴, dato verosimilmente connesso all'abuso di alcolici (uno tra i principali fattori di rischio), più frequente in questa fascia d'età.

Sono stati previsti in Italia nel 2019 13.500 nuovi casi di adenocarcinoma del pancreas (6.800 negli uomini e 6.700 nelle donne) con un aumento dell'incidenza negli uomini². In generale, l'**incidenza del cancro del pancreas** appare in **crescita**² con una distribuzione omogenea su tutto il territorio nazionale eccetto una lieve riduzione al Sud². Il tasso di sopravvivenza a 5 anni è molto basso, pari all'8%⁵ in Italia e al 6% nel mondo⁶. Si tratta non a caso del tumore gastrointestinale con la **prognosi peggiore**. Un dato preoccupante è che in quarant'anni non è stato osservato alcun miglioramento significativo in termini di sopravvivenza⁷, anzi nell'Unione Europea si è registrato un aumento del 62% della mortalità dal 1992 al 2016⁷.

Le nuove diagnosi di **adenocarcinoma del colon-retto** nel 2019 sono stimate essere 49.000 (27.000 negli uomini e 22.000 nelle donne)². L'adenocarcinoma del colon-retto colpisce prevalentemente la popolazione adulta nella fascia di età compresa tra 60-75 anni con poche distinzioni fra uomini e donne^{8,9} ed è in Italia il **secondo** tra i cinque tumori **più frequenti**². L'incidenza è più alta nelle regioni del Centro rispetto alle regioni del Nord e del Sud². La sua mortalità è stimata dell'11% nei maschi e del 12% nelle femmine e la sopravvivenza a 5 anni, omogenea tra i due sessi, è pari al 65%².

La sintomatologia che caratterizza le fasi iniziali di queste patologie è comune a molte condizioni cliniche. **L'assenza di sintomi specifici** conduce tardivamente il paziente dal medico rallentando, pertanto, il processo diagnostico che, spesso, si conclude con una **diagnosi** di malattia in **fase avanzata** e prognosi quindi sfavorevole. Alcuni fattori, tra cui il regime dietetico e l'adozione di stili di vita scorretti, predispongono ad un aumentato rischio di sviluppare una neoplasia a carico di uno degli organi dell'apparato digerente^{2,10,11}. Si considerano pazienti "ad alto rischio", inoltre, soggetti con patologie predisponenti o con almeno un parente affetto da tumore gastrointestinale.

Tra le diverse forme di tumore sopracitate, l'unica per cui esiste un **test di screening** esteso alla popolazione generale che consente di arrivare, talvolta, ad una diagnosi precoce è l'adenocarcinoma del colon-retto. Il test, denominato **SOF** (sangue occulto fecale) è stato messo a punto sfruttando una manifestazione tipica del carcinoma del colon-retto: il sanguinamento rettale¹². Esistono tuttavia delle **criticità** legate all'esecuzione di questo esame e all'interpretazione del risultato, infatti la positività del test suggerisce soltanto la necessità di eseguire ulteriori esami di approfondimento (non indicando la



presenza certa di una neoplasia) e la negatività non esclude completamente che vi sia un tumore (in alcune circostanze il sanguinamento non è continuo e non sempre è quindi visibile).

La **manca**za di metodi di screening della popolazione per le altre forme tumorali dell'apparato digerente costituisce un primo **bisogno clinico insoddisfatto** (*medical unmet need*). A questo dato si sommano i tempi lunghi dell'**iter diagnostico** che, alla luce dell'aggressività di queste forme tumorali, andrebbe snellito al fine di consentire un **tempestivo accesso alle cure** per il paziente. Una volta formulata la diagnosi, il **trattamento d'elezione** e quello che da maggiori risultati in termini di outcome per **tutti** i tumori gastrointestinali è la **chirurgia resettiva**^{13,14,15}, che può essere preceduta e/o seguita da **chemioterapia e/o radioterapia**. La resecabilità di un tumore è determinata dalle dimensioni, dal grado di infiltrazione degli organi e linfonodi ad esso adiacenti e dallo stadio di malattia. Generalmente un tumore risulta resecabile nei primi stadi, dopo i quali l'unica opzione terapeutica (quando possibile) è la chemioterapia, in associazione con radioterapia quando ne è indicato l'utilizzo.

Ad oggi, grazie all'incremento delle conoscenze relative alle caratteristiche bio-molecolari di queste neoplasie, stiamo assistendo ad alcuni **progressi in ambito terapeutico**. L'adozione di alcune terapie ha mostrato dati incoraggianti circa l'aumento della sopravvivenza anche nelle forme più avanzate di tumore. L'**irinotecano liposomiale**, indicato per il trattamento dell'adenocarcinoma metastatico del pancreas, ha mostrato un aumento della sopravvivenza di circa **2 mesi**¹⁶, mentre il trattamento a base di **trifluridina/tipiracil** mostra buoni risultati in termini di **aumento** della **sopravvivenza globale** sia per pazienti affetti da adenocarcinoma metastatico del colon-retto¹⁷ che dello stomaco. In particolar modo, nei pazienti con adenocarcinoma gastrico metastatico ampiamente pretrattato, il trattamento con trifluridina/tipiracil mostra una sopravvivenza globale di 5-7 mesi¹⁸, tuttavia il **trattamento delle forme avanzate** di queste neoplasie resta una sfida terapeutica importante ed un **bisogno insoddisfatto**. I tumori gastrointestinali, colpendo organi dell'apparato digerente che partecipano quindi al processo digestivo (stomaco, colon-retto) e producono ormoni essenziali per l'organismo (pancreas), provocano alterazioni di processi fisiologici con conseguenze gravi per il paziente. In particolare, la gestione dopo la chirurgia resettiva, che determina l'asportazione di porzioni estese di tale apparato, deve essere affidata ad un **team multidisciplinare** che assicuri al paziente un percorso assistenziale duraturo nel tempo. In questo percorso gli specialisti coinvolti devono supportare il paziente nella gestione delle terapie (incluse le cure palliative) e degli esami necessari nel follow-up oncologico, nella gestione dell'**aspetto nutrizionale** e, non meno importante, nell'accettare psicologicamente la nuova condizione medica, spesso a prognosi infausta. Garantire una continuità assistenziale consente inoltre di diagnosticare precocemente eventuali recidive e intervenire tempestivamente. Al fine di porre tutti i pazienti nelle condizioni di ricevere tale assistenza, sarebbe utile individuare sul territorio nazionale **strutture d'eccellenza** nel trattamento dei tumori gastrointestinali. Una struttura specializzata nel trattamento di uno o più tumori gastrointestinali viene ritenuta tale in base al volume di ricoveri, interventi effettuati, mortalità post-chirurgia e presenza nel team multidisciplinare di **figure altamente specializzate** e con comprovata esperienza. Ad oggi si registra una **disomogeneità** della presenza di tali strutture in Italia¹⁵, ciò determina spesso un **"esodo"** da parte dei pazienti verso i pochi centri idonei che risultano quindi sovraccarichi.



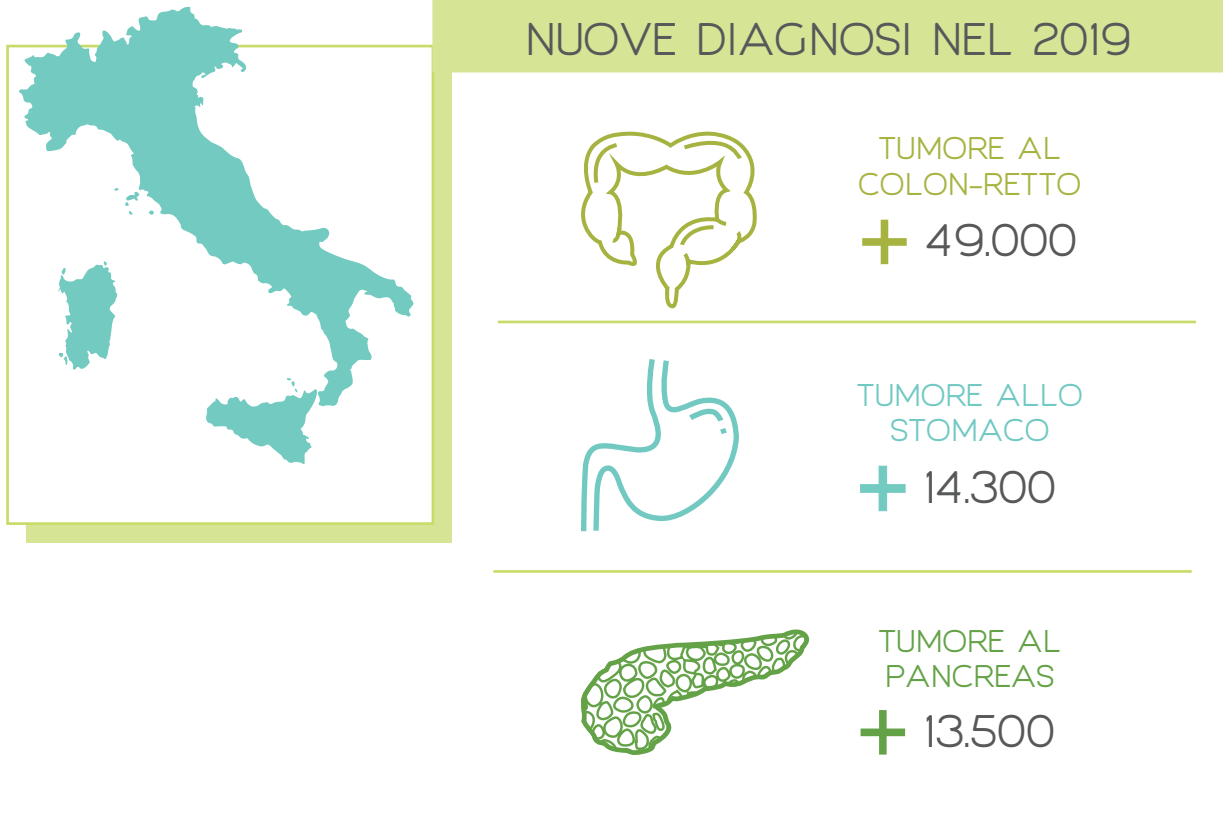
La nutrizione assume un ruolo centrale e comune alle neoplasie dell'apparato digerente², a partire dalla **prevenzione**. Il regime dietetico può costituire infatti un fattore di rischio ma anche un fattore di protezione. Nei pazienti con diagnosi positiva di tumore sottoposti a chirurgia e/o a terapia farmacologica, la gestione **dell'aspetto nutrizionale** diventa parte integrante del percorso di cura. Se non adeguatamente seguito, il paziente può facilmente cadere in uno **stato di malnutrizione** che determinerebbe necessariamente l'**interruzione delle cure**. La malnutrizione pertanto non è da considerare come una conseguenza della patologia, bensì come un **fattore di comorbidità**, e come tale va gestito da uno specialista in nutrizione clinica che deve essere incluso nel team multidisciplinare. L'impatto di un tumore gastrointestinale sulla **qualità di vita** del paziente può essere **devastante**. L'accettazione della nuova immagine di sé, la gestione della sintomatologia, il recupero della quotidianità richiedono un supporto di tipo psiconcologico. Data l'aggressività di queste patologie tumorali e la tempestività richiesta nel trattamento, spesso i pazienti non hanno il tempo di metabolizzare la diagnosi. Gli **interventi chirurgici** sono realmente **invalidanti**, pertanto i pazienti hanno spesso bisogno della presenza di un **caregiver**, ovvero una figura di sostegno che in molti casi è rappresentata da un familiare. Sebbene si tratti di una figura fondamentale nella vita del paziente, il **caregiver** è spesso una persona **non qualificata** che non ha esperienza nell'ambito della malattia oncologica. Il **sostegno psiconcologico**, quindi, si rivela necessario sia per il **paziente** che per la **famiglia**, con un'attenzione particolare alla gestione del **fine vita**.

1

I TUMORI
GASTROINTESTINALI



In Italia i tumori sono la seconda causa di morte dopo le malattie cardiovascolari, causando il 29% dei decessi¹. Nel 2019 sono state stimate oltre 49.000 nuove diagnosi di tumore al colon-retto, 14.300 nuove diagnosi di tumore allo stomaco e 13.500 nuove diagnosi di tumore al pancreas². Alla luce di questi dati è importante però sottolineare come in Italia si riscontri una riduzione dell'incidenza del tumore dello stomaco e del colon-retto, mentre si registri un incremento dei tumori del pancreas che rappresentano, tra i tumori dell'apparato digerente, quelli a prognosi più sfavorevole e mortalità più elevata².



I tumori dell'apparato digerente, tra cui l'adenocarcinoma del colon-retto, del pancreas e dello stomaco, si sviluppano a carico di organi la cui compromissione determina un'alterazione dei meccanismi fisiologici che può causare gravi conseguenze per il paziente. In particolar modo lo stomaco partecipa alle prime fasi del processo digestivo e ha la funzione di elaborare il cibo proveniente dall'esofago prima che venga immesso nell'intestino²⁰, il pancreas produce ormoni essenziali tra cui l'insulina (importante per il controllo glicemico)²¹, infine il colon e il retto costituiscono l'ultima porzione dell'intestino (definito intestino crasso)²² e partecipano al processo digestivo tramite l'assorbimento, l'elaborazione dei nutrienti e l'eliminazione dei rifiuti solidi (feci) dall'organismo²³.

In termini di incidenza, sopravvivenza e mortalità, si osservano delle differenze tra le tre tipologie analizzate di tumori dell'apparato digerente.

Il tumore allo stomaco (o tumore gastrico), secondo i dati diffusi dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), è il quinto tumore più diffuso nel mondo (1.033.701 nuovi casi nel 2018, pari al 5,7% di tutti i tumori) e si classifica al terzo posto tra le cause di morte per cancro (782.685 decessi, 8,2% di tutti i decessi)^{24,25}. In Italia il tasso di incidenza del tumore allo stomaco nel 2019 è più elevato al Centro-



Nord (Umbria, Toscana ed Emilia-Romagna) rispetto al Sud². Si osserva, inoltre, un incremento del numero di diagnosi di tumore allo stomaco in stadio avanzato nei giovani, probabilmente a causa dell'aumentato abuso di alcolici, che costituisce un importante fattore di rischio predisponente.

IL TUMORE ALLO
STOMACO,
SECONDO L'OMS, È IL
QUINTO TUMORE
PIÙ DIFFUSO
NEL MONDO

ED È LA
TERZA CAUSA
DI MORTE PER
CANCRO

Sebbene il tasso di incidenza di questo tumore sia diminuito negli ultimi decenni, il tasso di sopravvivenza a 5 anni continua ad essere basso e in Italia è stimato essere del 32%². Come evidenziato durante il *World Congress on Gastrointestinal Cancer ESMO (European Society for Medical Oncology)* del 2018, nella stragrande maggioranza dei casi la diagnosi avviene quando il carcinoma gastrico è già ad uno stadio avanzato/metastatico, il che si traduce, alla luce dell'elevato rischio di recidiva, in una prognosi sfavorevole ed un tasso di sopravvivenza globale a 5 anni del 4%³.

L'adenocarcinoma del pancreas rappresenta il 3% di tutte le nuove diagnosi oncologiche e nel 2013 è stata la quarta causa di morte per tumore negli Stati Uniti²⁶. In generale, la sua incidenza nel mondo occidentale appare in crescita. In Italia, nel 2019 l'AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) ha stimato che i nuovi casi di cancro al pancreas rappresentano circa il 3% dell'incidenza di tutti i tumori². L'incidenza di questa patologia negli uomini è in aumento con un incremento complessivo annuo dello 0,4% mentre, in base al sesso e alla distribuzione geografica, si stima un'incidenza del 20% negli uomini e del 12% nelle donne al Centro, e del 29% negli uomini e del 24% nelle donne al Sud². Discrepanze tra le varie aree geografiche si evidenziano anche considerando l'incidenza complessiva nella popolazione generale con un gradiente che tende ad aumentare da Nord a Sud: i soggetti affetti sono 24 ogni 100.000 al Nord, 20 ogni 100.000 al Centro e 14 ogni 100.000 al Sud². Il tasso di sopravvivenza a 5 anni è pari



soltanto all'8% in Italia⁵ e al 6% nel mondo⁶. Nell'Unione Europea, dal 1992 al 2016, è stato registrato un incremento del 62% della mortalità per carcinoma del pancreas e non è stato osservato alcun miglioramento significativo in termini di sopravvivenza in quarant'anni⁷.

LA SOPRAVVIVENZA PER L'ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS NON È MIGLIORATA SIGNIFICATIVAMENTE IN 40 ANNI

Il carcinoma del colon-retto, infine, risulta essere il secondo tumore maligno per incidenza nei Paesi occidentali e colpisce prevalentemente la popolazione adulta nella fascia di età compresa tra 60-75 anni con poche distinzioni fra uomini e donne^{8,9}. Secondo quanto stimato nel 2019 dall'AIOM, il tumore al colon-retto in Italia è il secondo tra i cinque tumori più frequenti². L'incidenza è più alta nelle regioni del Centro rispetto alle regioni del Nord, mentre nelle regioni del Sud è meno frequente². La disomogeneità della distribuzione nelle regioni italiane riflette l'andamento degli screening oncologici^{13,27}. Il tumore del colon-retto è la seconda causa di decesso per neoplasia in entrambi i sessi con una mortalità stimata dell'11% negli uomini e del 12% nelle donne². La sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari al 66% per il colon e al 62% per il retto, omogenea tra i due sessi, con una riduzione lieve del tasso di sopravvivenza a 5 anni quando sia il colon che il retto sono interessati². La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta leggermente inferiore rispetto a quella a 5 anni, con valori pari al 64% per il colon e al 58% per il retto, senza differenza tra uomini e donne².

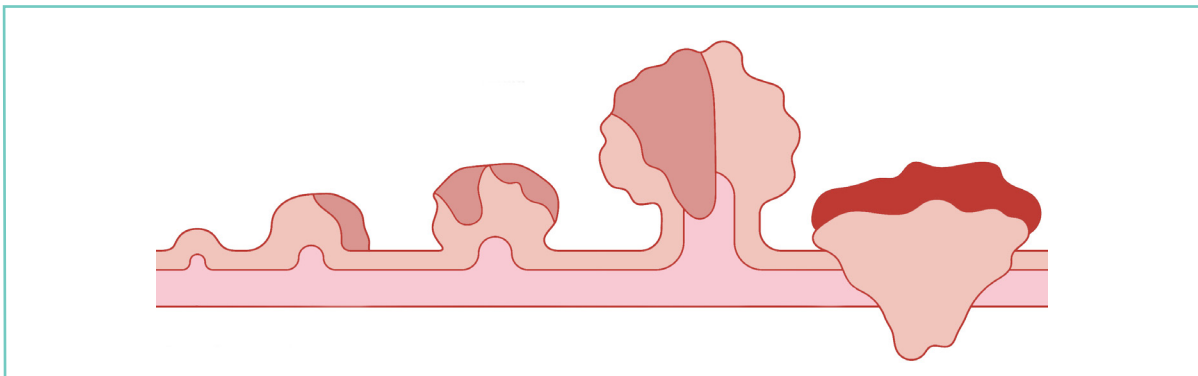


IL TUMORE DEL COLON-RETTO
È IL SECONDO PER FREQUENZA
IN ITALIA NEL 2019



Benché questi tumori siano causati dalla proliferazione incontrollata di cellule che subiscono una trasformazione maligna, ognuno di essi prende origine da una tipologia cellulare differente; nello specifico, l'adenocarcinoma gastrico origina dalla proliferazione di cellule della membrana che riveste la superficie interna dell'organo (tonaca mucosa)²⁰, l'adenocarcinoma pancreatico deriva dalla proliferazione di cellule che costituiscono la porzione dell'organo deputata alla produzione di enzimi digestivi²¹, l'adenocarcinoma del colon-retto deriva, nella maggior parte dei casi, dalla trasformazione maligna di un tumore benigno della mucosa intestinale che prende il nome di polipo adenomatoso²². La trasformazione maligna è un processo che può richiedere un tempo variabile: ad esempio, nell'adenocarcinoma del colon-retto si definisce "sequenza adenoma-carcinoma" la serie di eventi che porta alla formazione dei polipi adenomatosi e successivamente alla loro trasformazione in forme maligne²⁸.

SEQUENZA ADENOMA-CARCINOMA



Tale processo può richiedere anni e questa finestra temporale costituisce un'occasione per intervenire a scopo preventivo tramite la rimozione dei polipi prima che possano diventare cancerosi. Lo stesso principio non vale per l'adenocarcinoma pancreatico, che rappresenta la forma più comune di tumore a carico di quest'organo, secondo quanto riportato dall'*American Cancer Society*²⁹, la cui crescita ed evoluzione sono molto rapide. Si tratta in questo caso di un tumore difficile da diagnosticare precocemente, motivo per cui diffonde facilmente nell'organismo e risulta tra le neoplasie più aggressive e con minore sopravvivenza².

La diagnosi di queste forme tumorali è spesso tardiva a causa della mancanza di una sintomatologia specifica ad esse associata, il che si traduce in un allungamento del tempo di presa in carico del paziente e in una prognosi infausta. I tumori gastrointestinali infatti vengono spesso diagnosticati in stadio già avanzato. In fase iniziale, questi tumori possono essere asintomatici o manifestare una sintomatologia lieve (problemi intestinali, nausea, vomito e senso di spossatezza)^{20,30} e comune ad altre condizioni mediche²⁷. Solo la presenza di sintomi in combinazione e la persistenza nel tempo di alcuni di essi può costituire, anche se tardivamente, un campanello d'allarme per il paziente e il medico curante e suggerire la necessità di effettuare esami più approfonditi. Tra i sintomi (frequentemente indicativi di una patologia già in stadio avanzato) riconducibili a una o più di tali neoplasie vi è il vomito (in particolare quando sono presenti tracce di sangue) in caso di adenocarcinoma dello stomaco²⁰, anoressia e ittero in



caso di adenocarcinoma del pancreas³⁰ e sanguinamento rettale quando presente un adenocarcinoma del colon-retto¹³. Inoltre, gonfiore addominale, senso di sazietà precoce e perdita di peso involontaria sono campanelli d'allarme comuni al tumore gastrico e pancreatico^{20,30}.

Sebbene chiunque possa sviluppare una di queste patologie, esistono alcuni fattori predisponenti tra cui la dieta e l'adozione di stili di vita scorretti, che espongono il soggetto ad un rischio maggiore^{2,10,11}.

I TUMORI GI NELLE FASI INIZIALI SONO ASINTOMATICI O PRESENTANO SINTOMATOLOGIA LIEVE

Si tratta in questo caso di fattori di rischio modificabili, in quanto è possibile adottare delle misure correttive di prevenzione. È necessario quindi distinguere fattori di rischio modificabili e non modificabili. Per quanto riguarda i fattori di rischio modificabili, essi sono generalmente comuni alle tre patologie e sono principalmente legati alle abitudini di vita, tra cui la dieta (in particolare il consumo di insaccati, carni rosse, farine e zuccheri raffinati), l'obesità, la ridotta attività fisica, l'uso moderato-eccessivo di alcool e tabacco^{2,10,11}.

Per quanto riguarda l'adenocarcinoma gastrico, nello specifico, la presenza di infezioni da *Helicobacter pylori* e l'esposizione a radiazioni ionizzanti (come raggi X e raggi gamma)¹⁰ così come lo svolgimento di particolari mansioni, come il lavoro in industrie di carbone o metalli pesanti, sono fattori modificabili associati ad un maggior rischio di sviluppo della patologia⁹. Alcuni fattori, al contrario, risultano essere protettivi come l'assunzione di fibre alimentari, verdure a foglia verde, acido folico e calcio per quanto riguarda il tumore del colon-retto¹¹, mentre l'attività fisica sembra ridurre della metà il rischio di sviluppare un tumore allo stomaco²⁰.

I fattori di rischio non modificabili sono legati a condizioni cliniche concomitanti e/o a predisposizione genetica. La componente ereditaria si riscontra nel 20% dei pazienti con adenocarcinoma del colon-retto¹³ e fino al 10% dei soggetti affetti da adenocarcinoma del pancreas presenta una storia familiare positiva²¹. Tra le condizioni mediche preesistenti che espongono ad un maggior rischio di sviluppare una patologia tumorale troviamo:

- Adenocarcinoma gastrico: gastrite cronica, malattia di Ménétrier, sindrome di Peutz-Jeghers, poliposi adenomatosa familiare¹⁰.
- Adenocarcinoma del pancreas: pancreatite cronica, diabete mellito, pregressa gastrectomia², sindrome di Peutz-Jeghers, sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma, pancreatite ereditaria e sindrome di Lynch²¹.
- Adenocarcinoma del colon-retto: sindrome di Lynch, poliposi adenomatosa familiare, sindrome di Gardner, sindrome di Turcot, morbo di Chron, rettocolite ulcerosa e diabete mellito di tipo 2^{2,9,22}.



FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI

- DIETA
- OBESITÀ
- RIDOTTA ATTIVITÀ FISICA
- CONSUMO DI ALCOL
- FUMO DI SIGARETTA

FATTORI DI RISCHIO NON MODIFICABILI

- CONDIZIONI CLINICHE CONCOMITANTI
- COMPONENTE EREDITARIA



2

MEDICAL
UNMET NEEDS



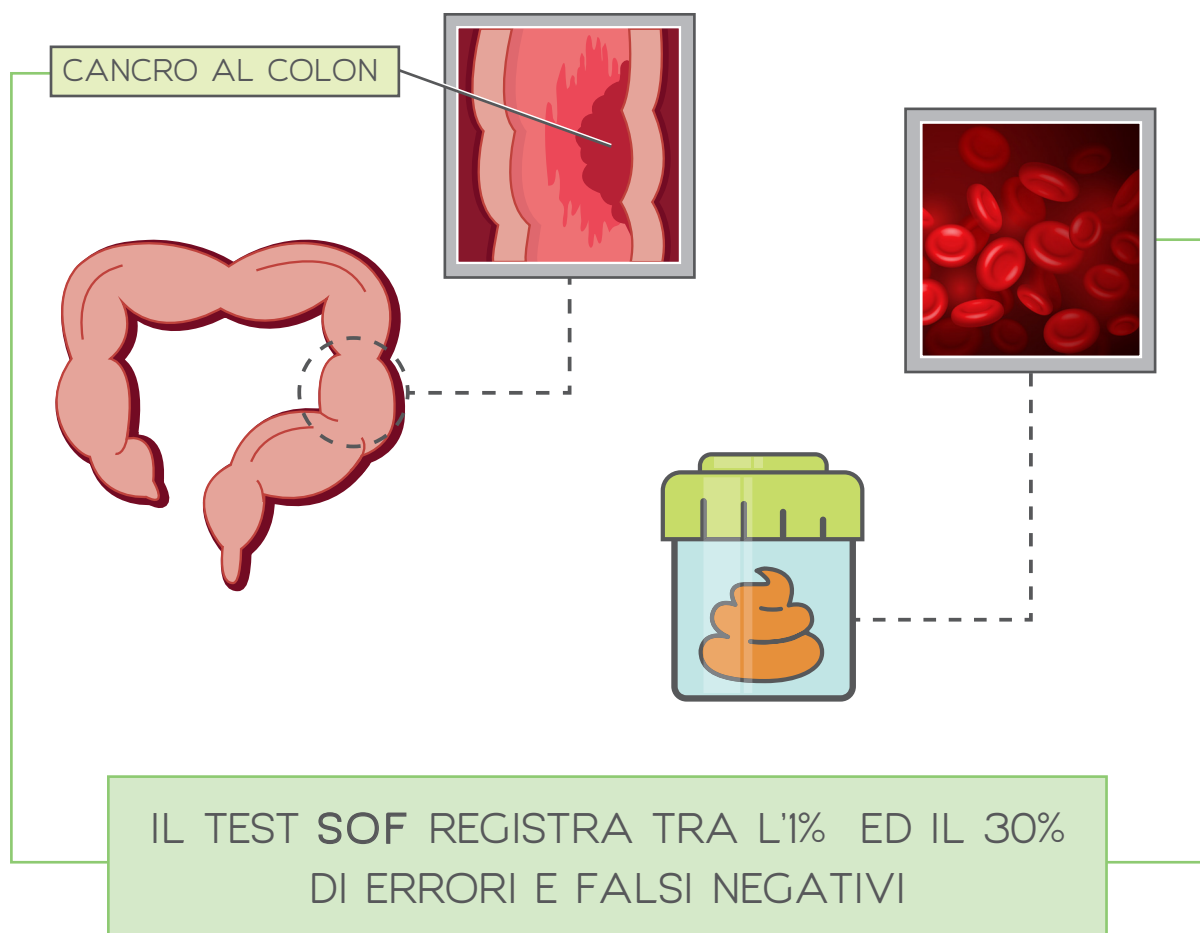
L'inesistenza di metodi soddisfacenti di diagnosi, prevenzione o trattamento per una patologia costituisce ciò che si definisce bisogno clinico insoddisfatto (*medical unmet need*)³¹. Per quanto riguarda i tumori gastrointestinali, se lo screening ha contribuito a migliorare il dato della mortalità legata al tumore del colon-retto, non si può affermare lo stesso per quanto riguarda il tumore gastrico e del pancreas, per cui ad oggi non esiste un vero e proprio programma di screening sul territorio nazionale. In particolar modo, per l'adenocarcinoma del pancreas il principale *unmet need* è il tasso di sopravvivenza veramente basso, conseguenza diretta della mancanza di strumenti che consentano una diagnosi precoce e di approcci terapeutici adeguati. L'inefficienza dei metodi diagnostici e la scarsità di linee di trattamento per le fasi avanzate della patologia costituiscono i principali *medical unmet needs* per i tumori dell'apparato digerente. Premesso ciò, si rende necessario individuare degli strumenti che possano consentire di selezionare precocemente i soggetti a rischio o in una fase iniziale di patologia in modo tale da ridurre le tempistiche di avvio del percorso diagnostico-terapeutico.

LA MANCANZA DI METODI DIAGNOSTICI,
DI PREVENZIONE O TRATTAMENTO
COSTITUISCE UN BISOGNO CLINICO
INSODDISFATTO (*MEDICAL UNMET NEED*)

Per quanto riguarda i metodi di screening della popolazione, nei Paesi Occidentali non sono previsti né per il carcinoma gastrico (probabilmente a causa della sua relativamente bassa incidenza)² e neppure per l'adenocarcinoma del pancreas, sebbene gli individui che hanno uno o più familiari affetti o una predisposizione genetica nota, siano considerati "a rischio"³². A sottolineare l'importanza di attuare metodi di screening efficaci vi è l'esempio dell'Asia, in particolar modo del Giappone, in cui l'adeguato screening per il cancro gastrico ha permesso di aumentare il tasso di diagnosi precoce (che raggiunge il 50%) e di incrementare il tasso di sopravvivenza a 5 anni (che raggiunge il 90%)³³. Diverso è il discorso per quanto riguarda l'adenocarcinoma del colon-retto, per cui sono disponibili programmi di screening di popolazione che consentono di diagnosticare precocemente i tumori benigni (polipi) da cui esso ha origine e di asportarli tempestivamente. Ad oggi lo screening di base per questa patologia consiste nell'analisi del sangue occulto nelle feci (SOF)¹² la cui positività, sebbene non abbia valore diagnostico, permette di identificare quei casi meritevoli di ulteriore approfondimento. Attualmente il Ministero della Salute consiglia l'esecuzione di questo test di screening ogni 2 anni alle persone nella fascia di età compresa tra i 50 ed i 69 anni, ma l'inizio del monitoraggio viene anticipato nei soggetti con almeno un familiare affetto da carcinoma del colon-retto¹². Ci sono tuttavia delle criticità riguardanti



la corretta esecuzione e l'affidabilità del test SOF. La raccolta del campione fecale, che il soggetto esegue autonomamente, potrebbe non essere idonea all'analisi delle tracce del sangue non visibili ad occhio nudo per problemi di natura tecnica che richiedono quindi un nuovo prelievo. Inoltre, il sangue occulto, nonostante la presenza di tumori benigni o maligni, potrebbe non essere presente nel campione di feci prelevato in quanto il sanguinamento della lesione neoplastica non è costante. Ad oggi, nonostante il test del sangue occulto nelle feci sia l'esame standard per lo screening dell'adenocarcinoma del colon-retto, si registra una percentuale di errori e falsi negativi (mancata diagnosi) che varia dall'1 al 30%³⁴. La copertura e l'aderenza allo screening in Italia non è omogenea: il Nord e il Centro mostrano una copertura quasi totale (rispettivamente 92% e 95%), mentre il Sud non raggiunge la soglia del 50%; la stima si riduce ulteriormente se consideriamo l'adesione al test rispettivamente del 52% al Nord, del 35% al Centro e del 24% al Sud. Si rende necessario quindi promuovere lo screening per rendere omogenea sul territorio nazionale la copertura e l'aderenza. Inoltre, l'AIOM si sta impegnando al fine di estendere la campagna di screening con l'esecuzione del test SOF fino ai 74 anni di età. I metodi di screening, che precedono la diagnosi, meritano quindi un'attenzione particolare che sia finalizzata al miglioramento dei test in uso, laddove siano presenti, e a introdurne di nuovi.





L'iter diagnostico che i pazienti devono affrontare è lungo a causa delle numerose indagini strumentali che devono essere effettuate e a causa delle molteplici patologie che rientrano in diagnosi differenziale e vengono pertanto prese in esame prima di identificare la presenza di una neoplasia. Dopo aver individuato il tumore, il passo successivo è capirne la natura e il tipo specifico: in caso di adenocarcinoma gastrico, ad esempio, entrano in diagnosi differenziale lesioni quali polipi, linfomi, tumori neuroendocrini, sarcomi e tumori stromali gastrointestinali³⁵. Da tutto ciò ne deriva un ritardo nella presa in carico del paziente da parte di un team multidisciplinare sulla base di percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali (PDTA) validati a livello regionale e quindi inizio del trattamento appropriato, che determina inevitabilmente una riduzione dell'aspettativa di vita e un incremento del tasso di mortalità³⁵. La tempestività della diagnosi e degli interventi terapeutici così come la gestione del paziente affetto da neoplasia, rappresentano dei bisogni che necessitano di essere soddisfatti attraverso la presenza di PDTA regionali complessi e strutturati. La presenza dei percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali e delle reti oncologiche - attraverso cui il paziente può essere gestito a livello territoriale - consentirebbe di erogare i servizi del Sistema Sanitario Nazionale equamente in tutto il Paese e garantire una presa in carico del paziente adeguata.

L'ISTITUZIONE DELLE
RETI ONCOLOGICHE E
DEI PDTA GARANTISCE
UNA PRESA IN CARICO
ADEGUATA DEL
PAZIENTE

SU TUTTO IL
TERRITORIO
NAZIONALE

L'iter diagnostico per pazienti con sospetto clinico e/o radiologico di adenocarcinoma pancreatico prevede indagini strumentali di primo livello, quali la tomografia computerizzata (TC), ed esami di secondo livello, come l'ecografia endoscopica e la risonanza magnetica, utili a definire la reale estensione della lesione. Successivamente, la massa tumorale viene biopsiata in modo da prelevare tessuto per l'esame istologico e quindi per una migliore definizione della stadiazione e pianificazione del percorso terapeutico²¹. La diagnosi di adenocarcinoma gastrico invece si basa su indagini strumentali come la gastroscopia, che consente al medico di visualizzare macroscopicamente la cavità e le pareti dello stomaco



mediante l'introduzione di una sonda attraverso la cavità orale e l'esofago, e di prelevare frammenti di tessuto patologico per l'esame istologico³⁶. Il test diagnostico gold standard per la diagnosi di tumore del colon-retto è la colonscopia, esame che consente di visualizzare l'intestino con l'inserimento di una sonda dotata di telecamera nell'ano. Questo esame permette di individuare la presenza o meno del tumore e di effettuare plurime biopsie del tessuto patologico da analizzare per confermare o meno che si tratti di una formazione maligna. Alla luce dell'esito dell'esame istologico (esame che analizza il tessuto patologico), in caso di conferma diagnostica, il paziente verrà sottoposto a TC total-body al fine di individuare la presenza di eventuali metastasi a distanza ed esami ematici per una valutazione delle condizioni generali.

Gli esami strumentali, come quelli precedentemente citati, hanno un margine di errore legato alla capacità e all'esperienza dell'operatore che esegue l'indagine. In alcuni casi, come ad esempio la gastroscopia, questo limite è stato superato tramite lo sviluppo di tecniche di elaborazione delle immagini ad alta risoluzione, più sensibili rispetto alla sola diagnosi visiva. Questo approccio garantisce una migliore visualizzazione ed identificazione delle lesioni patologiche dello stomaco (aree tumorali) da prelevare ed analizzare³⁷. Per ovviare al ritardo nella diagnosi sarebbe opportuno incrementare e velocizzare le procedure di screening, inserendo in tale fase metodiche con una sensibilità e specificità maggiore che permettano una diagnosi precoce. Nella diagnosi dell'adenocarcinoma del colon-retto, per esempio, poiché è noto che circa il 70% dei tumori si sviluppano nella parte terminale dell'intestino, sarebbe utile effettuare la rettosigmoidoscopia, un esame simile alla colonscopia che consente la visualizzazione delle porzioni finali dell'intestino (sigma e retto) e l'eventuale rimozione contestualmente di lesioni tumorali¹².

I progressi nell'ambito della medicina personalizzata hanno reso necessario, soprattutto per quanto concerne le patologie oncologiche, lo studio delle caratteristiche molecolari e genetiche dei tumori³⁸, che differiscono da paziente a paziente e influiscono sulla risposta alle terapie e sulla progressione della malattia nel tempo³⁹. I meccanismi patogenetici sono molto complessi, ma la loro comprensione è di fondamentale importanza se si considera che ciò permetterebbe un rapido inquadramento del paziente con l'avvio ad un percorso terapeutico e di follow up più efficace. La rapida aggressività di alcune neoplasie, come ad esempio l'adenocarcinoma pancreatico, che può dare metastasi a distanza anche se di piccole dimensioni⁴⁰, sottolinea l'importanza di ricercare tempestivamente dei biomarcatori specifici per tumore e paziente. I biomarcatori sono caratteristiche oggettive misurabili, indicative di uno stato biologico, la cui utilità è molteplice sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico e prognostico³⁵.

LE CARATTERISTICHE MOLECOLARI E GENETICHE
DEI TUMORI SONO ALLA BASE DELLA DIVERSA
RISPOSTA ALLE TERAPIE





Dopo la formulazione della diagnosi vi è la scelta dell'approccio terapeutico più appropriato per il singolo paziente, affidata ad una équipe multidisciplinare che elabora un percorso sulla base dell'età, delle condizioni generali, del tipo di tumore, della sede e dello stadio con cui il paziente arriva alla diagnosi. Sebbene la chirurgia rappresenti il trattamento d'elezione per i tumori gastrointestinali, essa non è sempre attuabile. La scarsità di trattamenti farmacologici soprattutto per i tumori in fase avanzata e/o metastatici costituisce un *medical unmet need* che, sommato alla mancanza di metodi di screening e diagnostici, ha un impatto importante sulla prognosi dei pazienti.

La fase avanzata del carcinoma gastrico è difficile da gestire farmacologicamente, soprattutto a causa della fragilità dei pazienti e della scarsa capacità di tollerare la tossicità dei chemioterapici a cui vengono esposti. Tutto ciò rende ancora più complessa la scelta del farmaco più appropriato che dovrebbe determinare da un lato un incremento della sopravvivenza del paziente e dall'altro non peggiorare la qualità di vita. La prognosi del carcinoma gastrico in fase metastatica rimane tuttora scarsa e gli obiettivi del trattamento in questa fase si limitano al prolungamento della sopravvivenza e al miglioramento della qualità della vita⁴¹. Emerge chiaramente l'esigenza di sviluppare ulteriori approcci terapeutici indirizzati ai pazienti con un tumore in stadio avanzato.

LA SCARSITÀ DI APPROCCI TERAPEUTICI,
SOPRATTUTTO PER I TUMORI IN FASE
AVANZATA E/O METASTATICI,
COSTITUISCE UN MEDICAL UNMET NEED

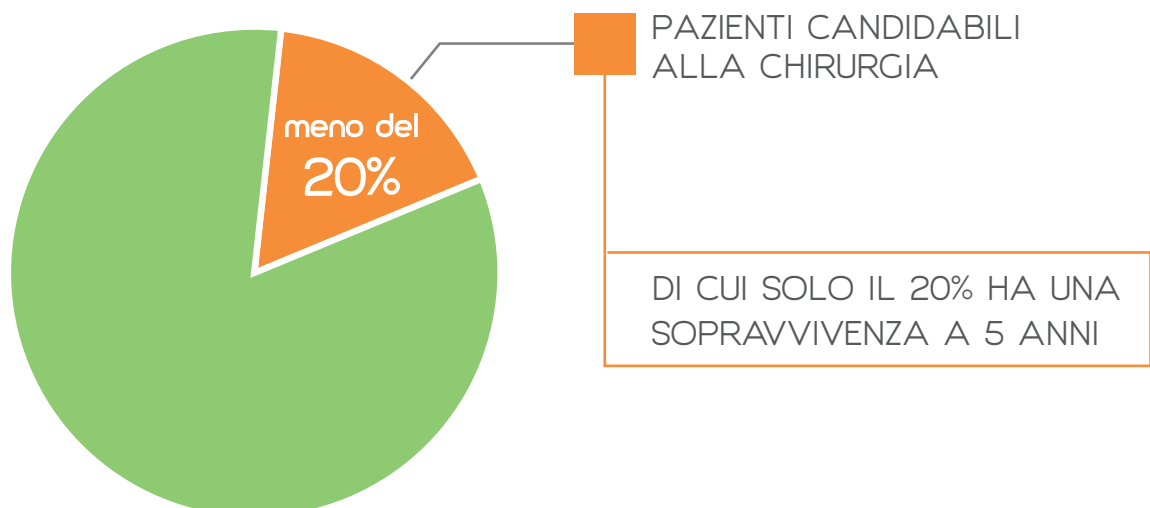
Per quanto concerne l'adenocarcinoma del pancreas, l'intervento chirurgico rappresenta l'unico approccio potenzialmente curativo, tuttavia meno del 20%³⁰ dei pazienti è candidabile alla chirurgia e la sopravvivenza globale dopo 5 anni dall'intervento non supera il 20%⁴². Lo scopo della resezione è quello di rimuovere la massa tumorale e parte del tessuto sano circostante in modo da ridurre il rischio di recidiva. Tale approccio chirurgico non è eseguibile quando il tumore confina con strutture vascolari che, se compromesse, possono determinare un esito letale, anche in corso di intervento. Attualmente l'approccio farmacologico si basa sull'utilizzo di farmaci chemioterapici di prima linea, mentre sono scarse le opzioni di trattamento disponibili per i tumori in progressione dopo la prima linea di trattamento. Tra gli approcci terapeutici in via di sviluppo ci sono le terapie a bersaglio molecolare basate sulla capacità di alcune molecole di acquisire funzione farmacologica dopo il legame a target specifici come proteine o recettori presenti sulle cellule tumorali³⁰. Questo approccio mirato al target potrebbe portare a numerosi benefici poiché l'azione selettiva dei farmaci fa sì che le



cellule sane vengano risparmiate, cosa che non accade con la chemioterapia classica. Questa strategia terapeutica innovativa ha consentito l'adozione di un farmaco, già approvato per il trattamento del carcinoma ovarico, per il trattamento dell'adenocarcinoma pancreatico, il cui meccanismo d'azione ha come bersaglio dei geni noti per essere associati all'insorgenza di tale neoplasia quando mutati. Un altro approccio farmacologico innovativo, ma ancora poco esplorato, riguarda l'immunoterapia. Lo scopo di questo approccio terapeutico è quello di potenziare la risposta del sistema immunitario dell'organismo oppure quello di somministrare componenti del sistema immunitario in grado di riconoscere e colpire selettivamente le cellule tumorali. Ad oggi anche questo settore di ricerca non ha dato buoni risultati. I principali *unmet needs* nel trattamento dell'adenocarcinoma del colon-retto riguardano lo stadio avanzato della malattia. Il 20% dei pazienti arriva alla diagnosi in fase già metastatica, mentre il 35% giunge in uno stadio avanzato e svilupperà successivamente la fase metastatica¹³. La conoscenza, sempre più approfondita, delle interazioni tra le cellule tumorali e il sistema immunitario, fa emergere la necessità di sviluppare nuovi approcci terapeutici basati sull'immunoterapia⁴³. Questo approccio, il cui uso è consolidato in diversi tumori, ha rivoluzionato l'outcome dei pazienti migliorandone drasticamente la prognosi. La particolare caratteristica genetica definita "instabilità dei microsatelliti", presente nel 4% di tutti i tumori metastatici dell'adenocarcinoma del colon-retto⁴⁴, rende tale approccio immunoterapico molto promettente in termini di efficacia. Benché l'FDA (Food and Drug Administration) nel 2017 abbia approvato l'immunoterapia come trattamento per il tumore metastatico del colon-retto, AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ed EMA (European Medicines Agency) non hanno ancora espresso parere favorevole, provocando disappunto tra gli oncologi che si occupano di tali neoplasie. Tale approccio potrebbe, rispetto alla chemioterapia, dare un vantaggio anche in termini di riduzione degli effetti collaterali, migliorando la qualità di vita. Per tale motivo sono necessari ulteriori studi di conferma sull'efficacia e la tollerabilità di tale trattamento al fine di estendere l'indicazione terapeutica anche ai tumori del colon-retto⁴⁴.

L'avvento della medicina personalizzata è stato fondamentale nell'individuare terapie mirate a bersagli tumorali specifici, anche se l'insorgere della resistenza ai farmaci in momenti della patologia differenti e non prevedibili talvolta può limitarne l'efficacia³⁸. Questo sottolinea ancora una volta l'importanza di ricercare e mettere a punto nuove opzioni terapeutiche che possano giovare al paziente in tutte le fasi della malattia.

PAZIENTI AFFETTI DA ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS





3

ATTUALI OPZIONI
TERAPEUTICHE



Successivamente alla diagnosi, si procede a determinare lo stadio del tumore. La stadiazione è un processo indispensabile per determinare le scelte terapeutiche da adottare e per stabilire la prognosi (predizione del decorso della malattia)⁴⁵. Durante questa fase si definisce infatti la gravità del tumore in termini di estensione locale, eventuale disseminazione a distanza e presenza di metastasi. La scelta dell'approccio terapeutico più idoneo al singolo paziente viene affidata ad una équipe multidisciplinare che elabora un percorso sulla base dell'età, delle condizioni generali, del tipo di tumore, della sede e dello stadio con cui il paziente arriva alla diagnosi.

LA STADIAZIONE È NECESSARIA
A STABILIRE LA TERAPIA E
DETERMINARE LA PROGNOSI

In generale, la terapia d'elezione per il trattamento dei tumori gastrointestinali è l'asportazione chirurgica, quando applicabile^{13,14,15}. La somministrazione della chemioterapia e/o radioterapia, può essere precedente o successiva all'intervento chirurgico^{13,14,15}. Si definisce chemioterapia o radioterapia neoadiuvante il trattamento prima dell'intervento che ha lo scopo di ridurre le dimensioni del tumore e quindi facilitarne l'asportazione, mentre si definisce adiuvante se effettuato successivamente alla chirurgia con l'obiettivo di ridurre la presenza di un eventuale residuo tumorale, il rischio di recidiva e la disseminazione a distanza (comparsa di metastasi)²⁷. La scelta del regime terapeutico spesso dipende dal *performance status* (PS), un parametro usato in oncologia per descrivere le condizioni generali del paziente, utile anche per predire la prognosi.

I regimi terapeutici disponibili per l'adenocarcinoma gastrico, del pancreas e del colon-retto sono differenti.

L'adenocarcinoma del pancreas in base alla stadiazione viene definito resecabile, resecabile borderline o non resecabile¹⁵. Solo nel 7% dei casi la diagnosi avviene in stadio iniziale², di conseguenza circa l'80-85% degli adenocarcinomi del pancreas ha una prognosi infausta risultando non resecabile al momento della scoperta.

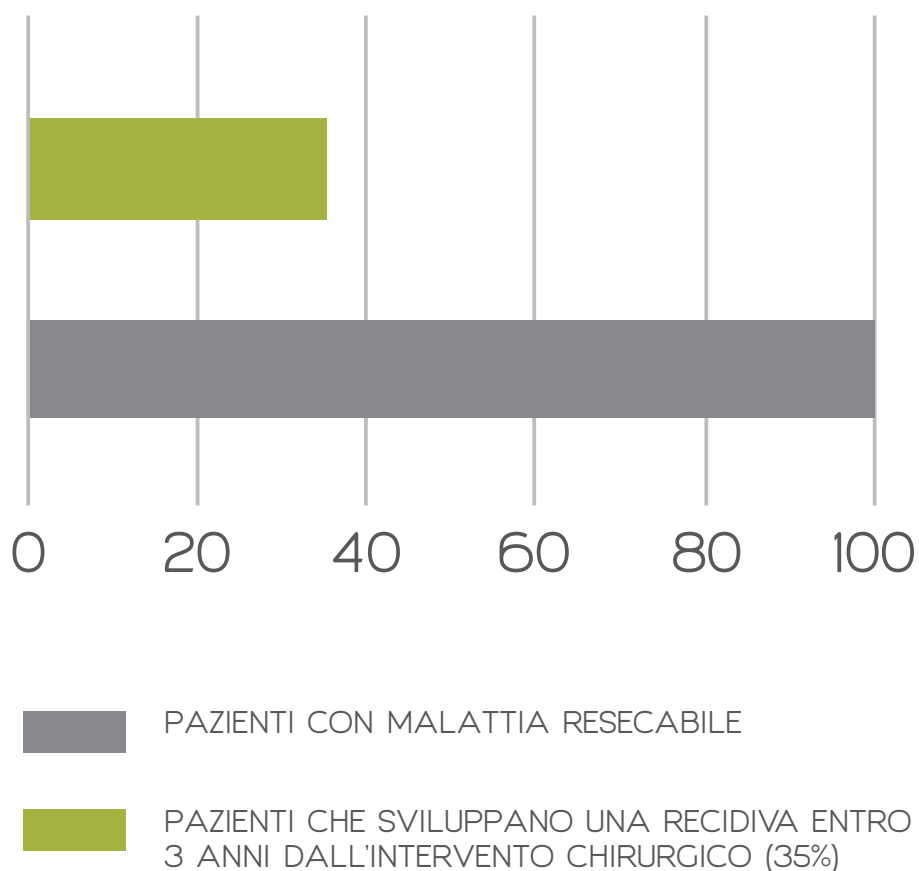


SOLO NEL **7%** DEI CASI
LA DIAGNOSI AVVIENE
IN STADIO INIZIALE

L'**80-85%** NON È
RESECABILE AL MOMENTO
DELLA SCOPERTA



Sebbene anche la chemioterapia e la radioterapia siano tra le opzioni terapeutiche praticabili, l'asportazione chirurgica rappresenta l'unico trattamento potenzialmente curativo. Nonostante lo scopo della chirurgia sia quello di rimuovere la massa tumorale e parte del tessuto sano circostante in modo da ridurre il rischio di recidiva, i dati mostrano una scarsa sopravvivenza globale. Per quanto riguarda l'approccio farmacologico, esso è attualmente limitato a farmaci chemioterapici di prima linea e ad una terapia di mantenimento di recente adozione che ha mostrato di migliorare sensibilmente la sopravvivenza libera da progressione del tumore in fase metastatica. Rispetto ai pazienti sottoposti al solo intervento chirurgico, associare a quest'ultimo la chemioterapia neoadiuvante e/o adiuvante ha mostrato dati migliori in termini di sopravvivenza globale¹⁴. Il regime farmacologico prevede l'utilizzo di una polichemioterapia o monochemioterapia per 6 mesi associata, in alcuni casi, alla radioterapia. Per la malattia metastatica si usa un regime di monochemioterapia sistemica o un regime di farmaci in combinazione¹⁵. Nei tumori in fase avanzata, quando non è più possibile attuare protocolli farmacologici efficaci, l'unico obiettivo terapeutico è alleviare i sintomi, soprattutto il dolore²¹. Appartengono alle cure palliative la terapia farmacologica con morfina, gli anti-epilettici, gli anti-depressivi, la terapia steroidea e alcune procedure chirurgiche a scopo antalgico come il blocco dei plessi nervosi. Per quanto riguarda l'adenocarcinoma del colon-retto, per i tumori localizzati è indicata la chirurgia resettiva che va eseguita tempestivamente dopo la diagnosi. Dei pazienti che presentano al momento della diagnosi un tumore resecabile, circa il 35% sviluppa una ripresa della malattia, nella stragrande maggioranza dei casi, entro 3 anni dall'intervento chirurgico¹³.



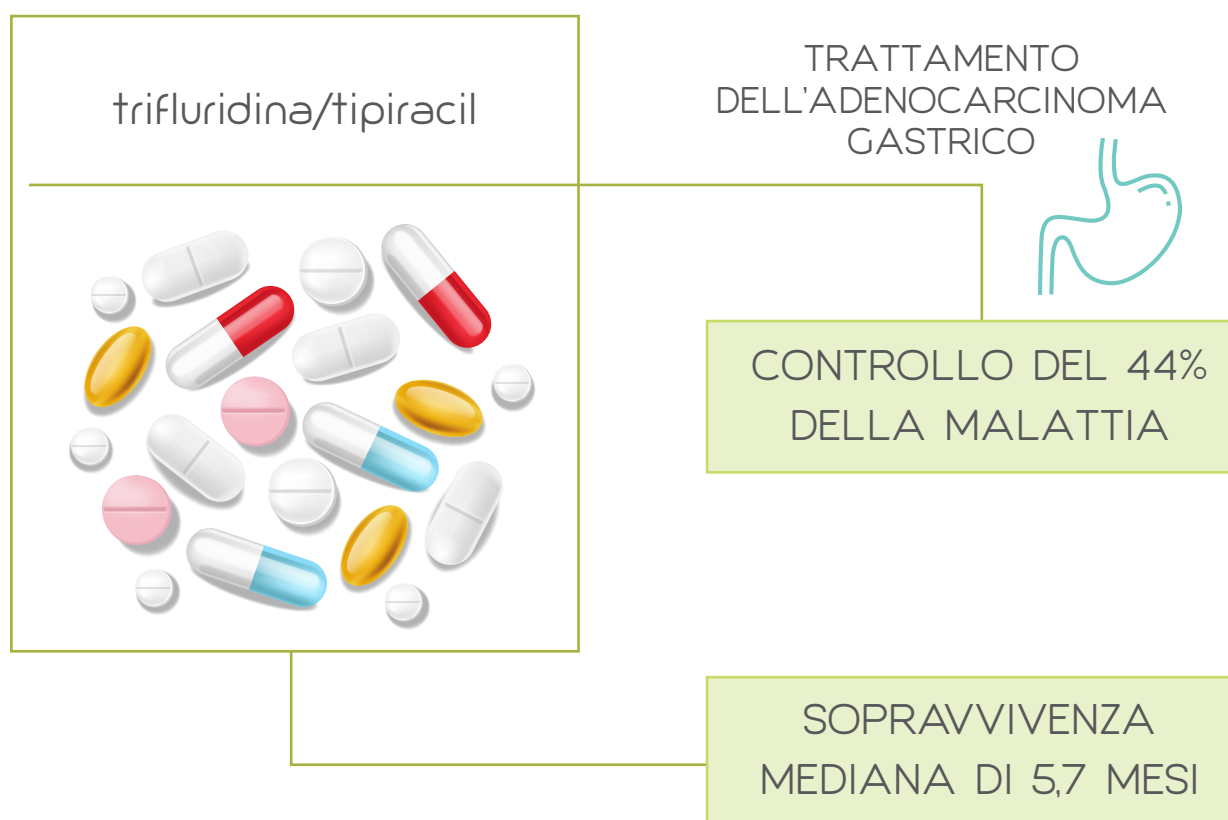


La chirurgia può essere preceduta o seguita da chemioterapia². Per quanto riguarda la chemioterapia adiuvante (dopo la chirurgia) non ne è indicato l'utilizzo nei pazienti con tumore allo stadio I, mentre nei pazienti con tumore allo stadio II l'indicazione è controversa e richiede una valutazione caso per caso considerando il rapporto beneficio/rischio. I pazienti in stadio III sono candidabili alla chemioterapia adiuvante se non presentano controindicazioni legate al proprio stato di salute. Esistono diversi regimi di chemioterapia, la scelta dipende dalle condizioni in cui il paziente verte e dal suo PS. Per i tumori situati nella parte inferiore del retto localmente avanzati è ancora possibile intervenire chirurgicamente, tuttavia l'intervento deve essere preceduto da una terapia neoadiuvante². Lo standard di trattamento in questo caso, che riduce in modo statisticamente significativo l'incidenza di recidive locali, è rappresentato da chemioterapia con fluoropirimidine combinata con radioterapia². Gli avanzamenti della ricerca scientifica hanno portato all'individuazione di strategie terapeutiche adeguate anche in quei sottotipi tumorali in cui non erano previste linee di trattamento appropriate. Ad oggi sono disponibili diverse linee terapeutiche e, negli ultimi anni, i pazienti possono giovare anche di chemioterapici da assumere per via orale. Per i tumori metastatici, al fine di impostare il piano terapeutico più idoneo, è richiesta un'analisi mutazionale della lesione neoplastica che consente di individuare eventuali geni mutati ed intervenire con una terapia target. In questo stadio il trattamento chemioterapico prevede l'impiego in sequenza di più linee di chemioterapia che comprendano una doppietta in combinazione con un farmaco biologico². È possibile anche l'impiego di una tripletta con l'utilizzo di farmaci antitumorali in combinazione con nuovi farmaci biologici anti-angiogenetici o farmaci anti-EGFR². Per quanto riguarda la gestione della malattia metastatica, i pazienti in progressione dopo la prima linea di trattamento possono essere sottoposti ad una seconda linea se presentano buone condizioni. La scelta della terapia di seconda linea è condizionata dalla terapia di prima linea utilizzata. Il beneficio in termini di sopravvivenza si ha soprattutto se i farmaci chemioterapici standard vengono associati ai farmaci biologici. Il trattamento in III linea per i pazienti che sono stati sottoposti a tutti i trattamenti citotossici e biologici è rappresentato dai farmaci regorafenib e trifluridina/tipiracil, unici approvati e introdotti nella pratica clinica. Attualmente non ci sono evidenze scientifiche che supportino l'utilizzo di altre molecole².

L'approccio nel trattamento dell'adenocarcinoma gastrico dipende dallo stadio precoce o avanzato di malattia. Nel primo caso, il trattamento di elezione rimane l'asportazione chirurgica parziale o totale dello stomaco (gastrectomia). La chirurgia può prevedere, a seconda dell'estensione e della tipologia del tumore, anche l'asportazione di linfonodi e organi limitrofi, tra cui la milza²⁰. Considerato l'elevato tasso di recidiva dopo la chirurgia e la scarsa tolleranza dei pazienti al trattamento chemioterapico adiuvante, in alcuni casi viene somministrata una terapia neoadiuvante² costituita da chemioterapia associata o meno alla radioterapia. L'approccio radio-chemioterapico è indicato come trattamento pre-operatorio per le neoplasie del cardias localmente avanzate ma operabili, e come trattamento post-operatorio per i pazienti per i quali si prevede solo una resezione locale subottimale e/o una linfadenectomia parziale². Il trattamento adiuvante nei tumori in stadio II e III sottoposti ad intervento chirurgico prevede un ciclo di chemioterapia con fluoropirimidine. I pazienti con carcinoma gastrico avanzato e inoperabile possono giovare di un trattamento chemioterapico in quanto l'impiego di quest'ultimo ha comunque mostrato significativi vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto alla migliore terapia di supporto (Best Supportive Care - BSC)². Nei pazienti in questo stadio di malattia, il trattamento di prima linea consiste in una polichemioterapia che ha dimostrato risultati migliori rispetto alla monoterapia, con una sopravvivenza media che si attesta intorno ai 10-11 mesi². I regimi a tre farmaci vengono presi in considerazione in casi particolari, poiché, a fronte di una elevata tossicità, il beneficio in termini di sopravvivenza è minimo. Inoltre, per i pazienti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco che mostrano amplificazione del gene HER-2 (circa il 20% dei tumori gastrici) è indicata come prima linea di trattamento l'utilizzo di trastuzumab in combinazione con chemioterapia standard². In caso di progressione dopo la prima linea, il 40-50% dei pazienti è eleggibile per il trattamento di seconda linea, dove il ramucirumab, sia in monoterapia che in associazione al paclitaxel, mostra un buon vantaggio



in termini di sopravvivenza, mentre solo i pazienti con uno stato di salute psicofisico adeguato sono candidati ad opzioni terapeutiche di terza linea. In questo setting, è recente l'approvazione da parte di FDA⁴⁶ ed EMA⁴⁷ di un farmaco per questa indicazione terapeutica, già in uso nella terapia del carcinoma del colon-retto metastatico: trifluridina/tipiracil. L'utilizzo di questa terapia nel trattamento dell'adenocarcinoma gastrico determina il raggiungimento di un tasso di controllo della malattia del 44% e una sopravvivenza mediana di 5,7 mesi⁴⁸.





4

CONTINUUM
OF CARE



L'intervento chirurgico a cui i pazienti sono sottoposti spesso determina l'asportazione di porzioni importanti dell'apparato digerente, la cui funzionalità inevitabilmente viene ad essere modificata. Il paziente, che non ha competenze specifiche, ha quindi la necessità di essere guidato nella gestione della quotidianità e delle fasi avanzate della patologia. È doveroso che i pazienti abbiano una presa in carico assistenziale completa, che preveda il supporto integrato di un team multidisciplinare in grado di soddisfare bisogni sia fisici (primo tra tutti l'aspetto nutrizionale) che psicologici. Risulta quindi una necessità primaria per il paziente oncologico avere un punto di riferimento costante e facilmente raggiungibile in grado di garantire un "continuum of care".

Al termine del percorso terapeutico (chirurgico e/o farmacologico) infatti, il paziente viene inserito in un percorso di osservazione (follow-up oncologico) che prevede l'esecuzione di esami strumentali, laboratoristici e visite mediche periodiche, con cadenza variabile a seconda dello stadio di malattia e dell'evoluzione temporale della stessa, con lo scopo di diagnosticare precocemente una progressione di malattia, la comparsa di metastasi o una eventuale recidiva²⁷ che potrebbe presentarsi in modo del tutto asintomatico. Durante tale periodo il paziente avrà necessità del supporto di un *caregiver* che si occupi dell'organizzazione delle visite e dell'aderenza alle terapie, quindi è importante nello stesso tempo definire dei momenti formativi per i *caregivers* che si trovano ad affrontare la fragilità e le complicanze sia fisiche che psichiche del paziente oncologico.

In questa fase il ruolo del medico di famiglia diventa cruciale in quanto è colui che interpreta e gestisce i sintomi legati alle conseguenze della terapia³⁰.

I PAZIENTI DEVONO RICEVERE UNA
PRESA IN CARICO ASSISTENZIALE DA
UN TEAM MULTIDISCIPLINARE IN GRADO
DI SODDISFARE BISOGNI SIA FISICI
(NUTRIZIONE) CHE PSICOLOGICI

Data la compromissione di porzioni spesso ampie dell'apparato digerente, assume notevole importanza nella continuità assistenziale l'aspetto nutrizionale. Il supporto da parte di un'équipe di nutrizionisti e dietisti è necessario per aiutare il paziente nel difficile percorso di ritorno all'alimentazione autonoma che deve essere graduale e personalizzato e, talvolta, richiede il supporto di una nutrizione artificiale. È necessario gestire fin dalle fasi iniziali il regime dietetico dei pazienti attraverso un attento percorso di monitoraggio metabolico-nutrizionale, il cosiddetto percorso parallelo³⁰. L'attivazione di questi percorsi consente di prevenire lo stato di malnutrizione, la cui gravità potrebbe determinare l'interruzione precoce delle cure.



Non di minore importanza è la necessità di affiancare all'assistenza diagnostico-terapeutica un percorso di supporto psicologico finalizzato alla elaborazione della malattia e alla gestione delle conseguenze psico-sociali che ne derivano. Nel follow-up è necessario quindi che il paziente sia supportato da un team di professionisti tra cui uno psicologo che sappia gestire i cambiamenti psichici quali ansia, difficoltà a dormire o depressione²⁰ che spesso si manifestano nel paziente oncologico. Tale supporto va indirizzato al malato ma deve necessariamente includere tutta la rete familiare che ruota intorno ad esso, soprattutto nei casi in cui bisogna confrontarsi con l'accettazione di una prognosi infausta che richiede il coinvolgimento di figure professionali dedicate all'assistenza del fine vita per la preparazione dei familiari al lutto.

IL SUPPORTO PSICOLOGICO È NECESSARIO ALL'ELABORAZIONE DELLA MALATTIA E A GESTIRNE LE CONSEGUENZE PSICO-SOCIALI



Il malato oncologico potrebbe inoltre necessitare di cure palliative, da iniziare tempestivamente per garantire una qualità di vita più confortevole possibile, da affiancare alle chemioterapie standard.

È il caso del tumore al pancreas, in cui i pazienti e chi si prende cura di loro, a causa di una diagnosi frequentemente tardiva, si trovano a dover affrontare in poco tempo e rapidamente una patologia in stadio già avanzato che è possibile gestire solo con una terapia di supporto palliativa. Inoltre, in alcune circostanze, come nel caso dell'adenocarcinoma gastrico metastatico, la stessa chirurgia può essere presa in considerazione come intervento volto alla palliazione¹⁴.

E' dunque necessario studiare ed attuare piani d'azione in strutture d'eccellenza dotate di team multidisciplinari che possano garantire un percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale in grado di gestire la complessità della presa in carico del paziente. Tale aspetto costituisce però un bisogno insoddisfatto comune a tutti i tumori gastrointestinali, in quanto la rete di tali strutture è carente su tutto il territorio nazionale. La presenza non equamente distribuita di centri specializzati nel trattamento di uno o più tumori dell'apparato digerente si traduce inevitabilmente in un sovraccarico delle poche strutture esistenti. Spesso si verifica un "esodo" dei pazienti presso presidi sanitari più all'avanguardia in grado di adeguarsi ai continui progressi che la ricerca e l'innovazione tecnologica forniscono per il trattamento delle patologie tumorali. Purtroppo non sempre il paziente, a causa delle difficoltà fisiche (scarsa autosufficienza e necessità del sostegno di un *caregiver*) o economiche, è in grado di raggiungere il centro più vicino e idoneo al tipo di tumore di cui è affetto. Da ciò ne deriva una discrepanza in termini di accesso e diritto alla cura.

INDIVIDUAZIONE DI STRUTTURE D'ECCELLENZA CON TEAM MULTIDISCIPLINARI





Nei centri specializzati è necessario che tutte le figure professionali appartenenti al team multidisciplinare ricevano una costante e adeguata formazione e maturino una certa esperienza nella gestione di tutto l'iter diagnostico e terapeutico che ruota intorno al malato, al fine di garantire una corretta presa in carico del paziente. Sono inoltre differenti i criteri che contribuiscono a determinare l'adeguatezza della struttura nel trattamento dei diversi tumori gastrointestinali.

In particolar modo, per quanto riguarda l'adenocarcinoma gastrico è fondamentale nel team la presenza di un chirurgo che abbia una particolare esperienza ed accuratezza sia nel rimuovere completamente la massa tumorale, così da ridurre il rischio di recidiva, che nel ristabilire una giusta connessione tra le porzioni resecate dell'apparato digerente, minimizzando al massimo le complicanze funzionali³⁹. È fondamentale quindi che l'operazione chirurgica e la gestione della terapia farmacologica avvengano all'interno di centri erogatori di servizi sanitari con un elevato numero di pazienti trattati per anno, nei quali sia presente una équipe multidisciplinare di operatori altamente formata e specializzata. In Italia, la distribuzione sul territorio nazionale di tali strutture non è omogenea e la maggior parte di esse non raggiunge la soglia minima di 20 interventi/anno prevista per il tumore dello stomaco secondo gli standard stabiliti con il Decreto Ministeriale del 2015 (Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera). Nel 2017, in Italia, 358 strutture ospedaliere hanno eseguito più di 3 interventi chirurgici per tumore maligno dello stomaco in un anno, e tra queste solo 81 (23%) superavano i 20 interventi all'anno. Sempre nello stesso anno, il 60% degli interventi di rimozione di adenocarcinoma gastrico sono stati effettuati in strutture con un volume di attività inferiore a 20 interventi annui¹⁹. La stragrande maggioranza degli interventi per l'asportazione dell'adenocarcinoma gastrico è realizzata in strutture con una casistica tale da non consentire una preparazione di eccellenza.

INTERVENTI ADENOCARCINOMA GASTRICO



358 STRUTTURE OSPEDALIERE
HANNO ESEGUITO >3 INTERVENTI/ANNO

SOLO IL **23%**
SUPERA LA SOGLIA
DEI 20 INTERVENTI/ANNO

La complessità dell'intervento che prevede la resezione del pancreas può determinare il maggior tasso di complicanze post-operatorie. Per tale motivo l'approccio ad un paziente candidato a tale intervento richiede la collaborazione e la competenza di diverse figure professionali che facciano parte di un team di specialisti che cooperano in strutture altrettanto qualificate e ad alto turnover: oltre all'équipe chirurgica sono, infatti, essenziali la figura del radiologo interventista, dell'endoscopista e dell'anestesista in grado di gestire le delicate fasi intra e post-operatorie.

Un centro è definito specializzato per il trattamento chirurgico del carcinoma pancreatico, secondo gli standard di riferimento, quando vengono effettuati almeno 10 interventi in un anno e vi è una bassa mortalità ad un mese dalla chirurgia³². La distribuzione italiana di centri di eccellenza per il trattamento e la presa in carico di pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas è disomogenea: in particolare sono stati individuati tra il Veneto e la Lombardia ben 4 centri di riferimento mentre vi è un solo centro specializzato per le regioni Lazio, Toscana e Puglia. Nell'anno 2017 in Italia sono stati effettuati 2.690 interventi chirurgici per tumore del pancreas. Solo in 4 regioni era presente almeno una struttura con pazienti trattati superiore al cut-off di 50 procedure per anno, tra cui il Veneto che ha effettuato il 14% degli interventi (381 casi)¹⁹. Nello stesso anno, circa il 40% degli interventi per tumore al pancreas è stato eseguito in strutture a basso turnover, con meno di 50 casi all'anno¹⁹. Sarebbe opportuno quindi individuare delle "pancreas unit", ovvero strutture specializzate nel trattamento di questa patologia, da selezionare in base al numero di interventi annui e all'outcome clinico dei pazienti trattati.

Infine una struttura può essere ritenuta d'eccellenza per il trattamento dell'adenocarcinoma del colon-retto se vi è almeno un chirurgo specializzato nella chirurgia dei tumori dell'apparato gastrointestinale con adeguata formazione ed esperienza, ovvero che abbia eseguito almeno 50 interventi chirurgici in laparoscopia. È necessario inoltre che vi sia un servizio di stomatoterapia, costituito da figure specializzate nella gestione del paziente portatore di stomia che presenti problematiche proctologiche o con disfunzione del pavimento pelvico. Nonostante la distribuzione sul territorio nazionale dei ricoveri per tumore del colon-retto sia abbastanza omogenea¹⁹, i centri di eccellenza sono localizzati per lo più nel Nord Italia (con più di 20 centri) e in parte nel Centro. Al Sud del Paese sono presenti solo 4 strutture di cui due in Puglia ed una rispettivamente in Sicilia e Campania⁴⁹.

Nonostante la necessità di un'alta professionalità, ancora oggi molti degli interventi vengono effettuati in strutture ospedaliere non specializzate, con un numero di casi trattati esiguo, soprattutto nel caso del tumore gastrico e pancreatico. La scarsa esperienza e la non adeguata professionalità potrebbe comportare una decisione terapeutica sbagliata che andrebbe quindi a peggiorare la prognosi, che per le tipologie e le forme di tumore più aggressive è già di per sé infausta, e ridurre il tasso di sopravvivenza.

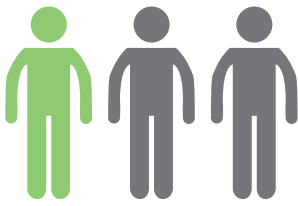


5

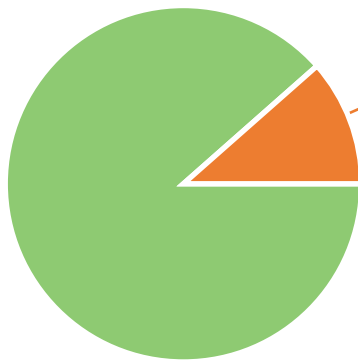
L'IMPORTANZA
DELLA NUTRIZIONE:
DALLA PREVENZIONE
AL TRATTAMENTO



La nutrizione rappresenta un aspetto comune ai tumori gastrointestinali. Le scorrette abitudini alimentari rappresentano un fattore di rischio importante nell'insorgenza di ognuna di queste patologie, ciononostante la consapevolezza di quanto un'alimentazione equilibrata svolga un ruolo attivo protettivo sia nella prevenzione dei tumori che come supporto alla terapia oncologica è davvero scarsa. Si stima che nella popolazione generale solo un cittadino su tre sa che un'alimentazione scorretta rappresenta un serio fattore di rischio per l'insorgenza dei tumori e solo il 13% circa degli italiani consuma quotidianamente la quantità di frutta e verdura consigliata dai nutrizionisti.

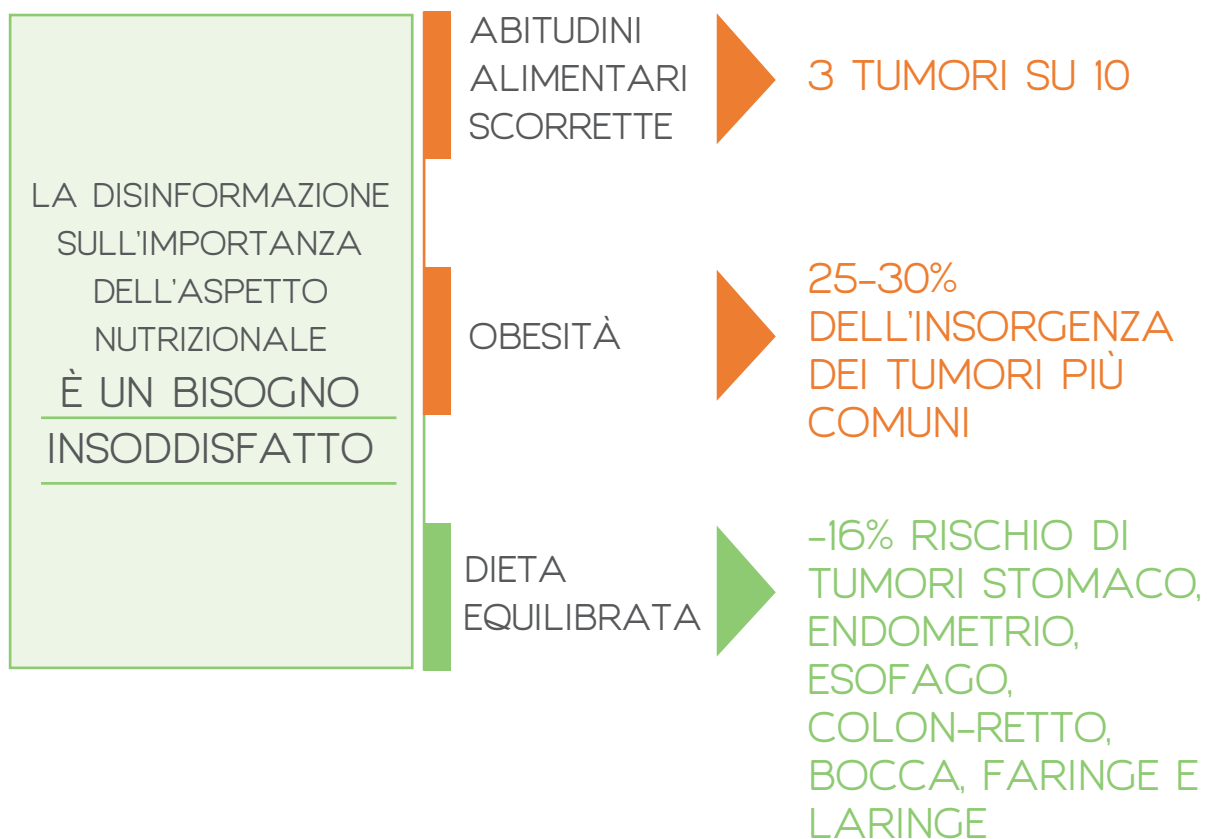


1 CITTADINO SU 3 SA CHE
UN'ALIMENTAZIONE SCORRETTA
COSTITUISCE UN FATTORE DI RISCHIO



SOLO IL **13%** DEGLI ITALIANI
CONSUMA QUOTIDIANAMENTE
LA DOSE RACCOMANDATA DI
FRUTTA E VERDURA

A ciò si somma la disinformazione, spesso legata all'uso inappropriato di internet, che genera credenze infondate su presunte proprietà antitumorali dei cosiddetti "superfood" (caffè, zenzero, limone, ecc.)³¹. La necessità di una corretta informazione in questo senso costituisce un bisogno insoddisfatto e a dimostrazione di ciò, vi è la tendenza ad abbandonare la dieta mediterranea a favore di altri modelli alimentari². L'*American Institute for Cancer Research* ha calcolato che le abitudini alimentari scorrette sono responsabili di circa tre tumori su dieci, l'obesità può essere correlata all'insorgenza del 25-30% di alcuni dei tumori più comuni, mentre adottare un regime dietetico sano ed equilibrato può ridurre del 16% il rischio di insorgenza dei tumori allo stomaco, endometrio, esofago, colon-retto, bocca, faringe e laringe⁵⁰.



Non meno importante è il ruolo che un corretto regime alimentare ha nei pazienti con una diagnosi certa di tumore gastrointestinale, soprattutto se già sottoposti a trattamenti farmacologici e/o chirurgici. La malnutrizione, complicanza facilmente riscontrabile in caso il paziente non sia adeguatamente seguito ed informato sul corretto regime dietetico da adottare, può influire negativamente sull'efficacia delle cure farmacologiche. Data l'importanza che la malnutrizione riveste nell'outcome post-operatorio e il rischio elevato di ulteriore ospedalizzazione e quindi di costi aggiunti per la spesa sanitaria, tale condizione va considerata una patologia in comorbidità e non solo una conseguenza di una disfunzione causata dall'intervento chirurgico.

L'assistenza nutrizionale dovrebbe essere fornita al paziente durante tutte le fasi della malattia, a partire dalla presa in carico al momento della diagnosi fino alla gestione della nuova alimentazione dopo l'intervento. Lo specialista può consigliare al paziente di tenere un diario alimentare, utile per rieducarlo alla gestione autonoma della nutrizione, e può aiutarlo nella gestione di fastidiosi sintomi che possono manifestarsi conseguentemente all'ingerimento di alcuni cibi o alla chirurgia; quest'ultimo è il caso della cosiddetta "Dumping syndrome", o sindrome da svuotamento, che frequentemente si manifesta nei pazienti sottoposti a gastrectomia. Il corretto regime alimentare diviene quindi un aspetto complesso della quotidianità del paziente e il deficit dell'apporto nutrizionale può provocare numerose carenze (vitamina D, B12, ferro, folina) fino a sfociare in un quadro di malnutrizione tale da compromettere la prosecuzione e l'esito stesso del trattamento chemioterapico adiuvante, quando previsto.

L'analisi condotta ha evidenziato due punti critici: una scarsa attenzione verso la cura dello stato nutrizionale del paziente, nonostante siano note le gravi conseguenze che la mancata cura di



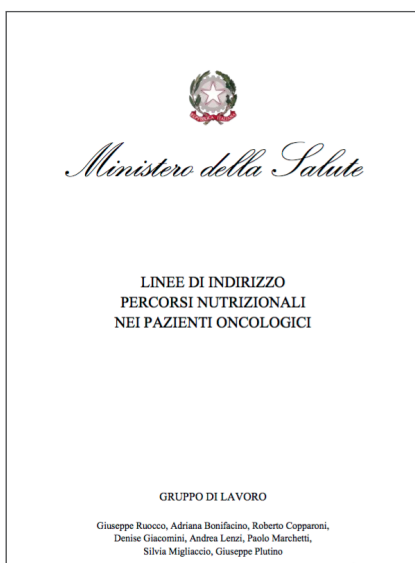
questo aspetto ha sulla qualità della vita dei pazienti e sulla loro capacità di aderire ai trattamenti, e l'inadeguatezza delle misure correttive attuate quando lo stato di malnutrizione viene riconosciuto.

LA MALNUTRIZIONE, INFLUISCE NEGATIVAMENTE SULL'EFFICACIA DELLE CURE FARMACOLOGICHE

La gravità delle conseguenze derivanti da un'assente o inefficace valutazione nutrizionale mostra dunque come essa costituisca un elemento imprescindibile nell'approccio al paziente affetto da patologia oncologica, già nel corso della prima visita.

Le Associazioni AIOM, FAVO (Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia) e SINPE (Società Italiana di Nutrizione Artificiale) hanno svolto un lavoro di approfondimento e sensibilizzazione a questo proposito ribadendo la necessità di garantire il diritto alla corretta informazione e al *counseling* nutrizionale, allo screening e alla valutazione dello stato nutrizionale, alle prescrizioni nutrizionali, all'accesso all'integrazione nutrizionale orale, a ricevere una nutrizione artificiale (anche domiciliare) appropriata e tempestiva, al monitoraggio del supporto nutrizionale,

alla cura del sovrappeso associato alle terapie, al supporto psicologico e a partecipare a studi clinici controllati in tema di nutrizione clinica. A seguito di questo lavoro, culminato con la pubblicazione nel 2016 della "Carta dei diritti del paziente oncologico all'appropriato e tempestivo supporto nutrizionale" da parte delle Associazioni sopracitate, il Ministero della Salute ha redatto le "Linee di indirizzo percorsi nutrizionali nei pazienti oncologici", approvate in sede di Conferenza Stato Regioni con Accordo del 14/12/2017.



"LINEE DI INDIRIZZO PERCORSI
NUTRIZIONALI NEI PAZIENTI
ONCOLOGICI"
MINISTERO DELLA SALUTE



Si tratta di un documento molto rilevante nel quale si affrontano gli aspetti relativi agli screening e alla valutazione nutrizionale - nell'ottica che essi debbano rientrare nella valutazione multidimensionale del malato oncologico, durante tutto il percorso terapeutico, "attivo" e "palliativo" - nonché alla presa in carico nutrizionale del malato oncologico al dichiarato fine di ridurre le complicanze mediche conseguenti alla malnutrizione e di facilitare il recupero dello stato nutrizionale e della salute fisica, che costituiscono tappe essenziali nel processo di guarigione. Partendo dalla constatazione dell'esistenza, in Italia, di una gestione nutrizionale del paziente oncologico molto variabile da regione a regione e non sempre appropriata, si evidenzia l'opportunità di adottare un documento di indirizzo nazionale che proponga precisi standard di appropriatezza degli interventi nutrizionali nei pazienti oncologici, con l'individuazione di percorsi di Nutrizione Clinica nella gestione del malato oncologico e del soggetto che ha superato la malattia sia in ospedale che sul territorio, prevedendo modelli organizzativi che integrino le attività a livello ospedaliero, ambulatoriale e domiciliare. Nonostante la centralità e l'importanza del tema e l'esigenza di assicurare ai pazienti oncologici uniformità sul territorio nazionale nell'accesso al trattamento nutrizionale, permangono ancora profonde differenze tra le singole regioni che stanno, seppur con ritmi e strumenti diversi, cercando di attrezzarsi per attuare dei modelli organizzativi che rispondano alle indicazioni ministeriali.



6

LA QUALITÀ DELLA
VITA E IL SUPPORTO
PSICONCOLOGICO



Le conseguenze psicofisiche della malattia possono essere devastanti per il paziente e il ritorno alla quotidianità, consapevoli delle difficoltà e degli ostacoli da superare, può essere complicato. La fine della esperienza “assistenziale” del paziente, fino ad allora impegnato in visite mediche, terapie e supportato da équipe di medici, può lasciare il posto ad un senso di solitudine che, forse per la prima volta, pone il soggetto nella condizione di dover metabolizzare la malattia. Spesso infatti, proprio a causa della diagnosi tardiva che caratterizza i tumori gastrointestinali, il malato non ha il tempo, in una prima fase, di riflettere sulla sua condizione medica e accettarla. La malattia oncologica può determinare gravi ripercussioni dal punto di vista psicologico con comparsa di ansia, tristezza e depressione difficilmente gestibili dal paziente che, pertanto, potrebbe necessitare di un supporto psiconcologico.

La ripresa delle abitudini può fare paura alle persone che hanno vissuto una patologia oncologica, inoltre vivere con il pensiero costante di una possibile ricomparsa del tumore e non poter fare nulla per poterlo prevenire può essere frustrante. È molto importante pianificare gradualmente il ritorno al lavoro e alle attività della vita di tutti i giorni senza sovraccarichi, soprattutto emotivi, che possano amplificare le difficoltà. La condivisione di sentimenti e sensazioni con familiari, amici, personale medico o altri pazienti può giovare al malato²⁰.

LA MALATTIA ONCOLOGICA PUÒ CAUSARE PROBLEMI PSICOLOGICI AL PAZIENTE

Il sostegno psicologico si somma al supporto già offerto al paziente dal *caregiver*, figura di sostegno fondamentale. Il *caregiver*, spesso un familiare, è una figura necessaria che, entrando in sintonia con il malato, lo aiuta a familiarizzare con la nuova immagine di sé, a riprendere le normali abitudini quotidiane, incluso il lavoro e i rapporti interpersonali. Il *caregiver* tuttavia, pur ricoprendo un ruolo fondamentale nella vita del paziente, è spesso una persona inesperta in materia di assistenza, che si trova a dover improvvisare. In quest'ottica si rende necessaria la presenza nel team multidisciplinare di un professionista che possa fornire sostegno psico-oncologico che può essere richiesto anche dai familiari del paziente, i quali si trovano a dover elaborare e accettare la malattia del proprio caro. Tra gli aspetti che maggiormente hanno un impatto sulla qualità di vita del paziente ci sono le conseguenze fisiche e psicologiche della chirurgia, gli effetti indesiderati che seguono alle chemioterapie e l'accettazione e gestione di una prognosi infausta, con tutto ciò che ne consegue.

Nell'immediato post-operatorio il paziente deve abituarsi a tutte le conseguenze fisiche e psicologiche legate alla gastrectomia. La resezione gastrica parziale comporta una qualità di vita superiore rispetto alla resezione completa, dato il maggior rischio, in quest'ultimo caso, di complicanze legate al malassorbimento (carenze nutrizionali importanti, calo ponderale e alterazioni metaboliche, tra cui sbalzi dei valori glicemici). Durante l'intervento chirurgico, può essere necessario rimuovere, oltre lo stomaco e i linfonodi, anche la milza. In tal caso, dato il ruolo cruciale che quest'ultima riveste, il



paziente potrebbe avere gravi conseguenze in termini di compromissione delle difese immunitarie e potrebbe necessitare di vaccinazioni e/o cicli di terapia antibiotica. La terapia del dolore nei pazienti con tumore gastrico in fase avanzata o metastatica richiede una gestione dedicata. Gli approcci sono svariati in base alla gravità dei sintomi e i pazienti possono giovare di esercizi di rilassamento, sport e psicoterapia, che talvolta riducono la necessità di dover utilizzare farmaci.

I sintomi correlati al tumore del pancreas mostrano un impatto notevole sulla qualità di vita dei pazienti. Con l'avanzare della malattia, l'incremento delle dimensioni del tumore può comprimere strutture ad esso circostanti e l'intervento chirurgico, con il trattamento radio/chemioterapico, può dare effetti indesiderati. I pazienti che subiscono cambiamenti più significativi della vita quotidiana sono quelli sottoposti ad interventi più destruenti con asportazione completa del pancreas, del dotto biliare, della milza, della colecisti e di porzioni dell'intestino tenue. Le modifiche funzionali derivanti dall'asportazione di tali organi comportano il dover assumere una quantità maggiore di farmaci e integratori che non favorisce l'aderenza alle cure del paziente già sottoposto ad una condizione psicologica sfavorevole. Gli effetti collaterali legati alla chemioterapia differiscono in base al tipo di farmaco somministrato e alla tollerabilità del singolo individuo, manifestandosi sia nel breve che nel lungo periodo. Generalmente gli eventi avversi più frequenti sono reazioni allergiche, nausea, vomito, perdita dei capelli, stomatite, stipsi, dolori addominali, diarrea, diminuzione dell'appetito, stanchezza, modificazioni del gusto, dolori ossei o articolari, crampi muscolari, desquamazione o iperpigmentazione di capelli e unghie, disturbi neurologici, alterazioni dell'emocromo (diminuzione dei globuli bianchi con maggiore rischio di contrarre infezioni, piastrinopenia con possibile sanguinamento, riduzione dei globuli rossi con possibile anemia), alterazioni della funzionalità renale, epatica, cardiaca, ormonale (dismenorrea e possibile menopausa precoce). Durante il ciclo chemioterapico è inoltre raccomandata un'adeguata contraccezione dato l'effetto teratogeno durante lo sviluppo fetale⁵¹. Tali effetti collaterali hanno un impatto negativo sulla capacità del paziente, già fragile, di riacquistare una quotidianità quanto più possibile confortevole e simile alla condizione antecedente la diagnosi oncologica. La radioterapia, diversamente dalla chemioterapia, è maggiormente tollerata e i sintomi che ne derivano sono più lievi e gestibili⁵². Lo psicologo rappresenta un elemento cardine di supporto per il paziente che ha il compito, fin dalla diagnosi, di sostenerlo nell'accettazione di una condizione medica con prognosi infausta e di guidarlo nella ripresa di una qualità di vita soddisfacente. A volte, data la diagnosi già avanzata di malattia fin dalla scoperta della neoplasia e la rapida evoluzione della stessa, può essere necessario proporre al paziente approcci palliativi. In particolare, se la malattia è localmente avanzata, l'intervento chirurgico può prevedere il posizionamento di dispositivi medicali quali drenaggi o stent che possono provocare dolore e non essere di facile gestione. Qualora il dolore fosse difficilmente tollerato e di intensità elevata, il paziente potrebbe giovare di una terapia farmacologica con oppiacei, anti-epilettici, anti-depressivi e steroidi o necessitare di procedure mini invasive di blocco dei plessi nervosi (deputati alla trasmissione del dolore). Aspetto di fondamentale importanza per i pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas è la gestione del fine vita.

LO PSICOLOGO È INDISPENSABILE PER IL
PAZIENTE DALL'ACCETTAZIONE DELLA DIAGNOSI
ALLA RIPRESA DI UNA VITA SODDISFACENTE





È auspicabile che vi sia un'équipe di professionisti (medico palliativista, infermiere, psicologo, fisioterapista, assistente sociale, terapeuta occupazionale, operatori sociosanitari e volontari) dedicati all'assistenza del paziente e dei familiari nel momento più complesso del fine vita.

Alcune procedure chirurgiche relative al trattamento dell'adenocarcinoma del colon-retto possono turbare l'emotività del paziente. Il posizionamento di una stomia rappresenta infatti una fase molto delicata della malattia che può turbare notevolmente l'equilibrio psicofisico, già di per sé precario. Il paziente dopo aver subito la stomia deve imparare a convivere, deve accettare le modifiche fisiche conseguenti all'intervento, nonché apprendere tecniche, procedure e strategie per gestire autonomamente la propria vita. Il percorso necessario per il ritorno ad una vita quotidiana soddisfacente può richiedere mesi (in media 7) e non sempre ciò è possibile (il 29% dei pazienti è costretto ad interrompere l'attività quotidiana). Il 38,8% dei pazienti manifesta problemi legati all'aspetto fisico (come la perdita di capelli) e, quasi il 37%, ha difficoltà nello svolgere i lavori domestici, nel riprendere l'attività lavorativa, nello studio e nelle attività svolte durante il tempo libero. La fragilità psichica che la malattia può determinare è spesso importante: i pazienti infatti riferiscono una tendenza alla facile commozione, apatia, debolezza, perdita di forze e calo del desiderio sessuale⁵³.



RIPRESA DELLA VITA QUOTIDIANA

29%

INTERROMPE LE
ATTIVITÀ QUOTIDIANE

38,8%

MANIFESTA PROBLEMI LEGATI
ALL'ASPETTO FISICO

37%

HA DIFFICOLTÀ NELLO SVOLGERE
LAVORI DOMESTICI, ATTIVITÀ
LAVORATIVA E STUDIO



Un aspetto positivo legato alla gestione di questa patologia è la possibilità di poter assumere il farmaco a casa in una comoda formulazione orale, che ha contribuito notevolmente, sia secondo i pazienti (76%) che secondo gli oncologi (72%), a migliorare l'aderenza alla terapia e, inoltre, gli stessi oncologi affermano che nel 63% dei casi questa modalità di assunzione contribuisce a migliorare la qualità di vita dei malati⁵⁴. Benché la riabilitazione sia sicuramente di supporto e aiuto per i pazienti, sono pochi (circa il 20%) coloro che decidono di intraprendere un percorso riabilitativo e solo il 9,2% si dichiara soddisfatto. Quasi il 92% dei pazienti con tumore al colon-retto ha un *caregiver*, e si tratta prevalentemente di un familiare che nel 42,3% dei casi è una donna (moglie/convivente). Il *caregiver* ha il ruolo di accompagnare nel percorso terapeutico e diagnostico⁵³ il paziente e ne diventa il principale confidente. Esso rappresenta il collegamento tra paziente e rete sociale, ha il compito di mantenere le relazioni interpersonali del malato ed è colui che si occupa di interagire con i medici e con i servizi socio-assistenziali territoriali⁵⁵.

La centralità della figura del *caregiver* per il paziente affetto da tumore al colon-retto è emersa anche da una recente indagine condotta da AISTOM (Associazione Italiana Stomizzati), in collaborazione con ISHEO, in quattro centri specialistici di riferimento: l'A. O. Universitaria Policlinico Umberto I di Roma, l'Istituto Tumori Giovanni Paolo II di Bari, l'IRCCS Saverio De Bellis di Castellana Grotte e il Centro Pelvi di Padova.

L'obiettivo dell'indagine, il cui studio è in revisione, è stato quello di valutare la qualità della vita nei pazienti con tumore al colon-retto e di indagare i bisogni a cui devono far fronte per la propria cura e assistenza. La qualità della vita nei pazienti oncologici è infatti un dato essenziale per valutare un percorso terapeutico soprattutto se si tratta di una terapia cronica. Lo strumento utilizzato nell'indagine è il questionario standardizzato EQ-5D-3L per la misura della "Health-related quality of life" (HRQL), ovvero della qualità di vita correlata alla salute. Nello studio è anche investigato l'impatto del *caregiver* in termini economici sulla spesa settimanale dei pazienti intervistati, il quale - da un punto di vista della spesa *out of pocket* - ha mostrato un peso consistente per le famiglie dei malati. Inoltre è ben visibile la correlazione tra stadiazione della malattia e bisogni insoddisfatti, aspetto che mostra dunque quanto le fasi avanzate di malattia siano di difficile gestione e necessitino di una sempre maggiore attenzione nell'assistenza al paziente.



CONCLUSIONI

L'elevato numero di decessi causato per patologie tumorali nel nostro Paese (29% dei decessi totali) fa luce sulla necessità di intervenire concretamente a sostegno dei pazienti. L'insieme dei tumori gastrointestinali, in particolar modo, si classificano tra le prime 5 cause di morte oncologica in entrambi i sessi a causa della mancanza di metodi di screening, dell'elevato tasso di diagnosi tardive e della scarsità di opzioni terapeutiche, soprattutto per le fasi avanzate di malattia. Questi, tuttavia, rappresentano solo alcuni dei bisogni clinici insoddisfatti che accomunano le neoplasie dell'apparato digerente, forme tumorali tra le più aggressive.

L'adenocarcinoma dello stomaco è caratterizzato da un elevato rischio di recidiva che determina, alla luce della scarsità di trattamenti disponibili, un dato di sopravvivenza a 5 anni molto basso. L'incidenza dell'adenocarcinoma del pancreas non solo appare in crescita, ma oltre la metà dei pazienti scopre la patologia già con metastasi al momento della diagnosi. L'adenocarcinoma del colon-retto, al secondo posto tra i tumori più frequenti in Italia, registra un elevato numero di diagnosi di malattia in fase avanzata, quindi prognosi sfavorevole.

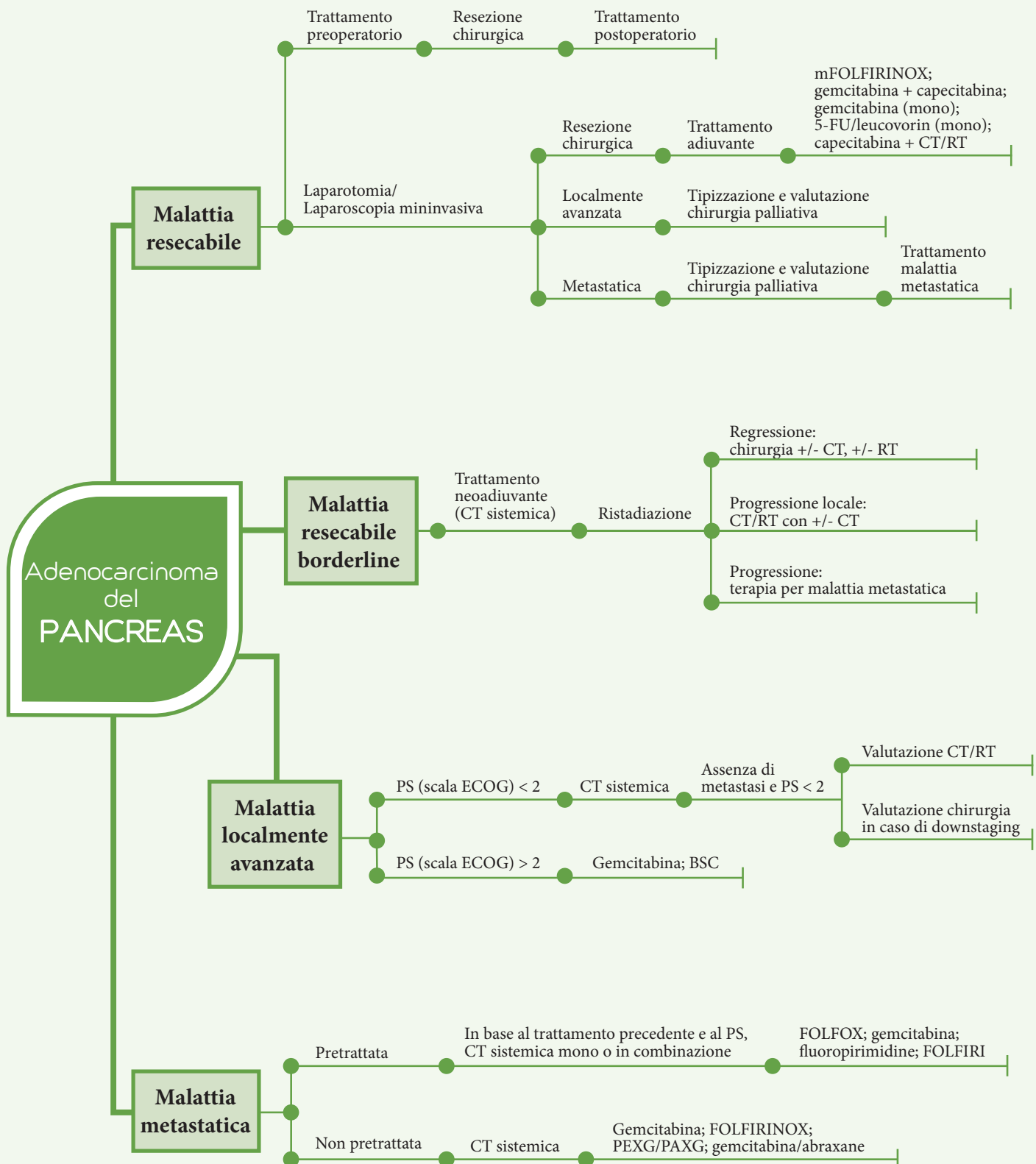
L'adeguata gestione della chirurgia resettiva, unico approccio potenzialmente curativo per i tumori gastrointestinali quando applicabile, rappresenta un ulteriore bisogno insoddisfatto. In Italia sono infatti numerose le strutture ospedaliere non idonee - che trattano pochissimi casi l'anno - in cui vengono effettuati questi complessi interventi chirurgici. Questo influisce in maniera significativa sui dati di mortalità intra e post-operatoria. Inoltre la fase avanzata della malattia rappresenta un aspetto critico e di complessa gestione poiché, nonostante l'elevato tasso di diagnosi tardive, ad oggi si registra una grande scarsità di opzioni terapeutiche per i tumori in stadio avanzato ed una difficoltà ad accedere equamente e su tutto il territorio alle migliori terapie disponibili.

La presa in carico dei pazienti affetti da tumore gastrointestinale deve essere affidata ad un team multidisciplinare in grado di curare la salute del malato e renderlo idoneo a ricevere le terapie. Eppure spesso, ad esempio, non viene fornita un'adeguata assistenza nutrizionale, altro aspetto di fondamentale importanza al fine di ridurre le complicanze mediche conseguenti alla malnutrizione, tra cui l'interruzione forzata delle cure. Infine, l'impatto che ha la diagnosi di un tumore gastrointestinale sulla qualità della vita del paziente è devastante; la gestione della quotidianità dopo l'intervento chirurgico, l'abituarsi alla nuova immagine di sé, l'accettazione di una prognosi infausta - per il paziente e per la famiglia - sono aspetti che richiedono per la loro elaborazione un sostegno psiconcologico.

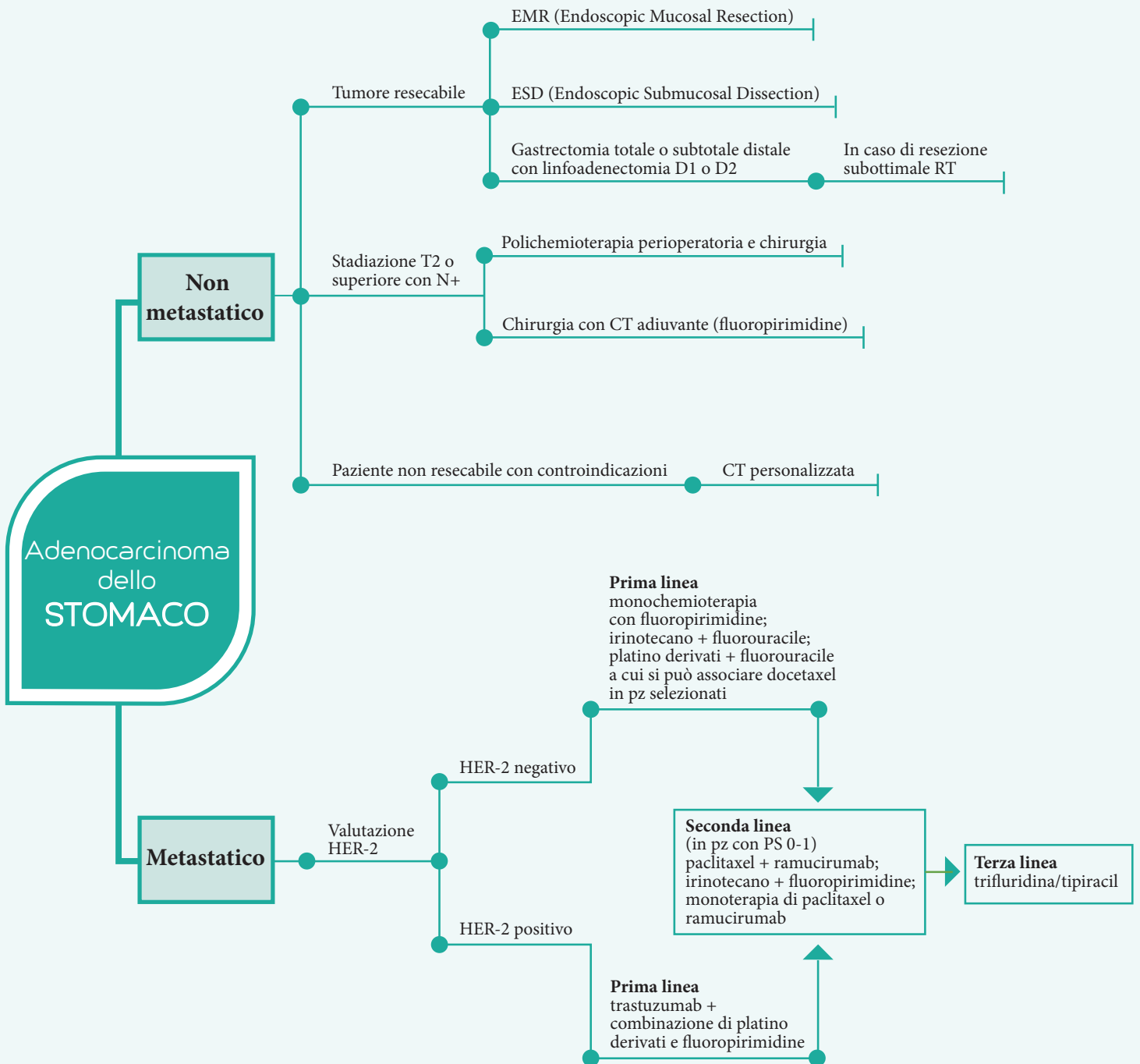
Soddisfare gli *unmet needs* dei pazienti affetti da tumori gastrointestinali è possibile attraverso l'individuazione di una rete di centri di eccellenza in cui siano presenti team multidisciplinari in grado di fornire al paziente una continuità assistenziale e che possano sostenere, guidando, l'attività dei *caregivers*. L'adeguata implementazione di questi aspetti, come proposto nella Carta dei diritti dei pazienti con tumori gastrointestinali promossa da FAVO, consentirebbe di migliorare la qualità di vita percepita dal paziente e tutelarne la dignità anche nella malattia.

APPENDICE

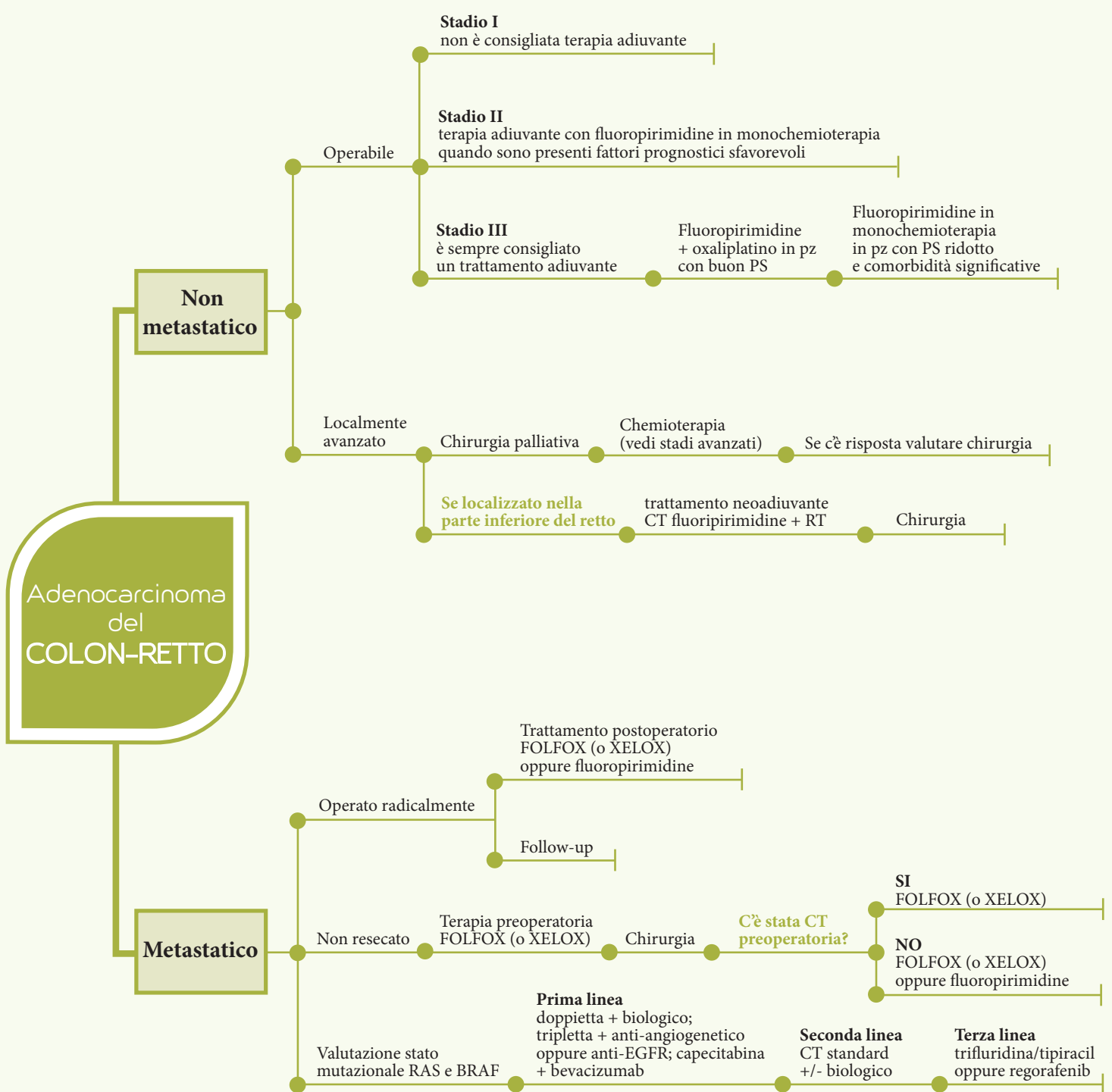
SCHEMA TERAPIE ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS¹⁵



SCHEMA TERAPIE
ADENOCARCINOMA DELLO STOMACO^{14,47}



SCHEMA TERAPIE ADENOCARCINOMA DEL COLON-RETTO¹³



BIBLIOGRAFIA

- 1) La mortalità dei tumori in Italia - Ministero della Salute
Online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_3897_0_file.pdf
- 2) I numeri del cancro in Italia 2019 - AIOM
- 3) TAS-102 Could Tackle Unmet Need in Advanced Gastric Cancer - MedScape -22 Jun 2018
Online: https://www.medscape.com/viewarticle/898440#vp_1
- 4) Il secolo XIX “Contro il cancro allo stomaco la strada sarà la multiterapia”
Online: <https://www.ilsecoloxix.it/salute-benessere/2018/09/24/news/contro-il-cancro-allo-stomaco-la-strada-sara-la-multiterapia-1.30569708>
- 5) I numeri del cancro in Italia 2019 - AIRTUM
- 6) McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018 Nov 21;24(43):4846-4861
- 7) United European Gastroenterology (UEG), Pancreatic Cancer Across Europe - Taking a united stand 2018
Online: https://www.spg.pt/wp-content/uploads/2018/11/Pancreatic_Cancer_Report.pdf
- 8) Granados-Romero J, Valderrama-Treviño A, Contreras Flores E, Barrera-Mera B, Herrera M, Uriarte-Ruiz K, et al. Colorectal cancer: a review. *Int J Res Med Sci.* 27 October 2017; 5:4667
- 9) Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przeglad Gastroenterol.* 2019;14 (2):89–103
- 10) Cancro dello stomaco – Lega contro il cancro.
Online: <https://www.legacancro.ch/il-cancro/tipi-di-cancro/cancro-dello-stomaco-carcinoma-gastrico/>
- 11) Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *The Lancet.* 2019; 394 (10207):1467-80
- 12) Guida agli screening - AIRC
Online: <https://www.airc.it/cancro/prevenzione-tumore/guida-agli-screening>
- 13) Linee guida tumori del colon 2019 - AIOM
Online: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Colon-1.pdf
- 14) Linee guida neoplasie dello stomaco e della giunzione gastro-esofagea 2019 – AIOM
Online: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Stomaco_giun-gastr-esof.pdf
- 15) Linee guida carcinoma del pancreas esocrino 2019 – AIOM
Online: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Pancreas.pdf
- 16) Frampton, J.E. Liposomal Irinotecan: A Review in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Drugs* 80, 1007–1018 (2020).
- 17) Kish T, Uppal P. Trifluridine/Tipiracil (Lonsurf) for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *P T.* 2016;41(5):314-325
- 18) Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):e668]. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1437-1448
- 19) Programma Nazionale Esiti – PNE Edizione 2018 – AGENAS.
Online: https://www.agenas.gov.it/images/agenas/pne/PNE2018_4_giugno.pdf
- 20) Cancro dello stomaco – Guida ESMO/ACF per il paziente

- 21) Cancro del pancreas – Guida ESMO/ACF per il paziente
- 22) American Cancer Society - Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019
Online: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2017-2019.pdf>
- 23) Moran BJ, Jackson AA. Function of the human colon. *Br J Surg.* 1992 Nov;79(11):1132–1137
- 24) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424
- 25) International Agency for Research on Cancer – “Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018”
Online: <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
- 26) Carrato A, Falcone A, Ducreux M, Valle JW, Parnaby A, Djazouli K, Alnwick-Allu K, Hutchings A, Palaska C, Parthenaki I. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer.* 2015 Sep;46(3):201-11
- 27) Il cancro del colon retto - AIMAC
Online: <https://www.aimac.it/libretti-tumore/cancro-colon-retto>
- 28) Leslie A., Carey F. A., Pratt N. R., Steele R. J. C. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *British Journal of Surgery.* 2002;89(7):845–860
- 29) American Cancer Society - Pancreatic Cancer
Online: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer.html>
- 30) Il cancro del pancreas - AIMAC
- 31) OncoINforma, Marzo 2019
Online: http://www.reteoncologica.it/images/stories/pubblicazioni/Oncologiainrete/OncoInForma_marzo_2019_compressed.pdf
- 32) Fondazione Veronesi - Tumore del pancreas: screening efficace per la popolazione a rischio.
Online: <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/oncologia/tumore-del-pancreas-al-via-lo-screening-per-la-popolazione-a-rischio>
- 33) Luo M, Li L. Clinical utility of miniprobe endoscopic ultrasonography for prediction of invasion depth of early gastric cancer: A meta-analysis of diagnostic test from PRISMA guideline. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14430
- 34) Screening Colon Rettale per la prevenzione del Tumore del Colon Retto – Sistema Sanitario Regionale Lazio
Online: <https://www.aslroma2.it/index.php/promozione-alla-salute/screening/screening-citologico-per-la-prevenzione-del-tumore-colon-retto>
- 35) Matsuoka T, Yashiro M. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective. *World J Gastroenterol.* 2018;24(26):2818–2832
- 36) Guida dei tumori 2018 AIRC - Tumore dello stomaco
Online: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-dello-stomaco>
- 37) Yasar A, Saritas I, Korkmaz H. Computer-Aided Diagnosis System for Detection of Stomach Cancer with Image Processing Techniques. *J Med Syst.* 2019 Mar 14;43(4):99
- 38) Targeting an Unmet Need in Gastric Cancer - Medscape - Nov 24, 2014
Online: <https://www.medscape.com/viewarticle/835179>
- 39) Roviello G, D'Angelo A, Roudi R, Petrioli R, Mini E. Novel Agents in Heavily Pretreated Metastatic Gastric Cancer: More Shadows Than Lights. *J Oncol.* 2019 Jul 4;2019:5692317
- 40) Ansari D, Samberg F, Johansson L, Andersson R. Can protein science solve the unmet needs in pancreatic cancer diagnosis and therapy? *Expert Rev Proteomics.* 2017 Jun;14(6):469-471

- 41) Linee Guida Neoplasie dello stomaco e della giunzione esofago-gastrica 2018, AIOM
Online: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2018-neoplasie-dello-stomaco-e-della-giunzione-esofago-gastrica/>
- 42) Linee guida carcinoma del pancreas esocrino 2015 - AIOM
Online: http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/LG/2015_LG_AIOM_Pancreas.pdf
- 43) L'immunoterapia nella cura del cancro del colon retto - Fondazione Cesare Serono
Online: <https://www.fondazione-serono.org/oncologia/ultime-notizie-oncologia/immunoterapia-cura-cancro-colon-retto/>
- 44) Ciardiello D, Vitiello PP, Cardone C. Immunotherapy of colorectal cancer: Challenges for therapeutic efficacy. *Cancer Treat Rev* 2019 May 4;76:22-32
- 45) The Union for International Cancer Control (UICC) "TNM classification of malignant tumours, 8th edition"
- 46) OncLive. FDA Approves TAS-102 for Gastric/GEJ Cancer.
Online: <https://www.onclive.com/web-exclusives/fda-approves-tas102-for-gastric-gej-cancer>
- 47) Lonsurf. Summary of opinion
Online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-lonsurf-ii/0012_en.pdf
- 48) Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):e668]. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1437-1448
- 49) DoveSalute. Tumore al colon-retto: ecco le 20 eccellenze in Italia
Online: <https://www.dovesalute.it/it/blog/100028/glacy4f4/tumore-al-colon-retto-ecco-le-20-eccellenze-in-italia>
- 50) Informazione su alimentazione e tumori, un vero unmet need - Oncoinfo
Online: <https://oncoinfo.it/in-primo-piano/informazione-su-alimentazione-e-tumori-un-vero-unmet-need/>
- 51) AIMAC. Il cancro del pancreas. La collana del girasole, 2016
- 52) BMJ Best practice "Il cancro al pancreas. The right clinical information, right where it is needed" Nastroviola
Online: <http://www.nastroviola.org/wp-content/uploads/2018/12/BMJBP-tumore-al-pancreas.pdf>
- 53) FAVO Osservatorio. VI Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici, 2014. La condizione sociale e sanitaria dei pazienti malati di tumore al colon-retto. Indagine Censis
Online: <https://www.favo.it/osservatorio/sesto-rapporto.html>
- 54) Sondaggi Fondazione AIOM
Online: <https://www.fondazioneaiom.it/tumore-del-colon-retto-adesione-alle-cure/>
- 55) Caregiver in Oncologia. AIOM, 2017
Online: http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/AIOM-Fondazione/2017_Quaderno_Caregiver.pdf



Se non ti servo più dammi a qualcun altro a cui potrei essere utile, oppure riciclami nella carta

con il supporto incondizionato di



