



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE	PDTA 11
TUMORE PROSTATICO	Rev. 1 del 29/05/2023 Pagina 1 di 45

ITER EMISSIONE	U. O.	RUOLO	NOME COGNOME	FIRMA
REDAZIONE	UOC Urologia	Direttore Coordinatore PDTA Coordinatore GIURO	Prof. Alessandro Antonelli	
	UOC Urologia	Dirigente Medico	Dott. Antonio Porcaro	
	UOC Urologia	Dirigente Medico	Dott. Vincenzo De Marco	
	UOC Urologia	Dirigente Medico	Dott. Alessandro Veccia	
	UOC Oncologia	Dirigente Medico	Dott. Andrea Zivi	
	UOC Radiologia BT	Direttore	Dott.ssa Stefania Montemezzi	
	UOC Recupero e Riabilitazione Funzionale	Direttore	Dott. Ermes Vedovi	
	UOC Anatomia ed Istologia Patologica	Dirigente Medico	Prof. Matteo Brunelli	
	UOC Radioterapia	Dirigente Medico	Dott. Mario Romano	
	UOC Miglioramento Qualità e Adempimenti LR 22/2002	Dirigente Medico	Dott.ssa Elisa Cametti	
VERIFICA	UOC Anatomia ed Istologia Patologica	Direttore	Prof. Aldo Scarpa	
	UOC Geriatria A	Direttore Coordinatore GIHELP	Dott. Vincenzo Di Francesco	
	UOC Medicina Nucleare	Dirigente Medico	Dott. Michele Zuffante	
	UOC Oncologia	Direttore	Prof. Michele Milella	
	UOC Laboratorio Analisi	Direttore	Prof. Giuseppe Lippi	
	UOC Radioterapia	Direttore	Dott. Renzo Mazzarotto	
	UOC Radiologia BT	Direttore	Dott.ssa Stefania Montemezzi	
	UOC Radiologia BR	Direttore	Prof. Giancarlo Mansueto	
	UOC Recupero e Riabilitazione Funzionale	Direttore	Dott. Ermes Vedovi	
	UOC Urologia	Direttore Coordinatore PDTA Coordinatore GIURO	Prof. Alessandro Antonelli	
	UOC Miglioramento Qualità e Adempimenti LR 22/2002	Dirigente Medico	Dott. Alessandro Maria Lomeo	
	USD Risk Management	Risk Manager	Dott. Stefano Tardivo	
	UOC Direzione delle Professioni Sanitarie	Responsabile	Dott.ssa Elisabetta Allegrini	
	UOC DMO per la Gestione e l'Organizzazione Ospedaliera	Direttore	Dott.ssa Giovanna Ghirlanda	
	UOC DMO per le Funzioni Igienico Sanitarie e Prevenzione dei Rischi	Direttore a scavalco	Dott.ssa Giovanna Ghirlanda	
APPROVAZIONE	Direzione Sanitaria	Direttore	Dott.ssa Matilde Carlucci	
DATI GESTIONE DOCUMENTO				
NOME FILE		PDTA 11 TUMORE PROSTATICO		
DATA PRIMA APPLICAZIONE		20/08/2018		
DISTRIBUZIONE		Controllata ☒ Non Controllata ☐		



0. INDICE

	Pag.
0. Indice	2
1. Oggetto e obiettivi	3
1.1 Premessa	3
1.2 Epidemiologia del carcinoma della prostata in Veneto	3
2. Campo di applicazione	6
2.1 Ambiti di applicazione	6
2.2 Livelli assistenziali interessati	7
2.3 Criteri di Inclusione	7
3. Gruppo / Team	8
4. Contenuto	9
MAPPA 1	9
MAPPA 2	15
MAPPA 3 - CLASSE DI RISCHIO BASSO	21
MAPPA 4 - CLASSE DI RISCHIO INTERMEDIO	21
MAPPA 5 - CLASSE DI RISCHIO ALTO	22
MAPPA 6 - PROGRESSIONE BIOCHIMICA	30
MAPPA 7 - MALATTIA METASTATICA SENSIBILE ALLA CASTRAZIONE	34
MAPPA 8 - MALATTIA METASTATICA RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE	36
5. Indicatori	42
6. Analisi del Rischio	43
7. Comunicazione	43
8. Revisione periodica	43
9. Sigle e definizioni	43
10. Documenti di riferimento e Bibliografia	45

1. OGGETTO E OBIETTIVI

1.1 Premessa

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

A seguito della Delibera della Giunta Regionale n. 2067 del 19 novembre 2013 che istituiva la Rete oncologica del Veneto, è stato attivato un gruppo di lavoro regionale per la definizione di un PDTA di riferimento per i pazienti affetti da tumore prostatico, che ha proposto una bozza di percorso, successivamente presentata e condivisa da tutti gli operatori che in Veneto, a vario titolo, sono coinvolti in questo percorso di cura e di salute dei cittadini. L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, e ha definito la qualità delle procedure richieste, valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia.

Il valore aggiunto del PDTA Regionale è stato anche quello di aver considerato ogni fase di malattia, dalla diagnosi alle cure palliative/hospice o follow-up, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA, in accordo a quanto previsto dal Piano socio sanitario della Regione Veneto.

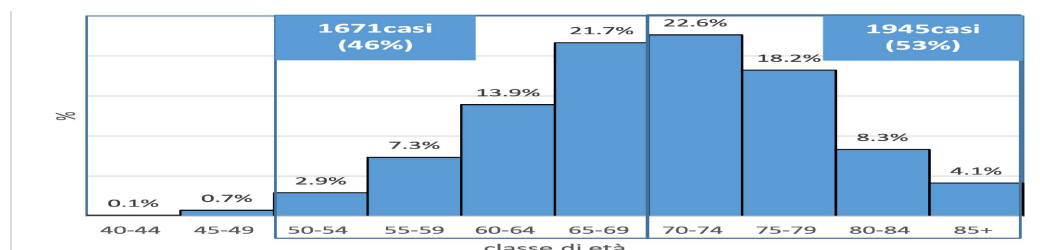
L'obiettivo finale del PDTA Regionale e Aziendale è di garantire a tutti i pazienti affetti da tumore prostatico una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore, e dall'altro, dei bisogni del singolo paziente, per ottenere come ricaduta la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo.

La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere oggi governabile il sistema.

1.2 Epidemiologia del carcinoma della prostata in Veneto

In Veneto il tumore della prostata (ICD-X C61) rappresenta il tumore più frequente negli uomini. Nel periodo 2016-2018 ha costituito il 21.8% di tutte le neoplasie, con un'incidenza osservata di circa 153 casi ogni 100.000 uomini all'anno. Si stima che nel 2021 in tutta la Regione si siano verificati circa 3.881 nuovi casi, dei quali poco meno della metà (46%) riguardanti uomini di età compresa tra i 50 e i 69 anni.

Figura 1. Incidenza annuale del tumore della prostata in Veneto per classe di età alla diagnosi. Periodo 2016-2018.



L'incidenza del tumore della prostata aumenta progressivamente a partire dai 50 anni, e raggiunge il proprio apice nei soggetti di età compresa fra i 70 a gli 80 anni.

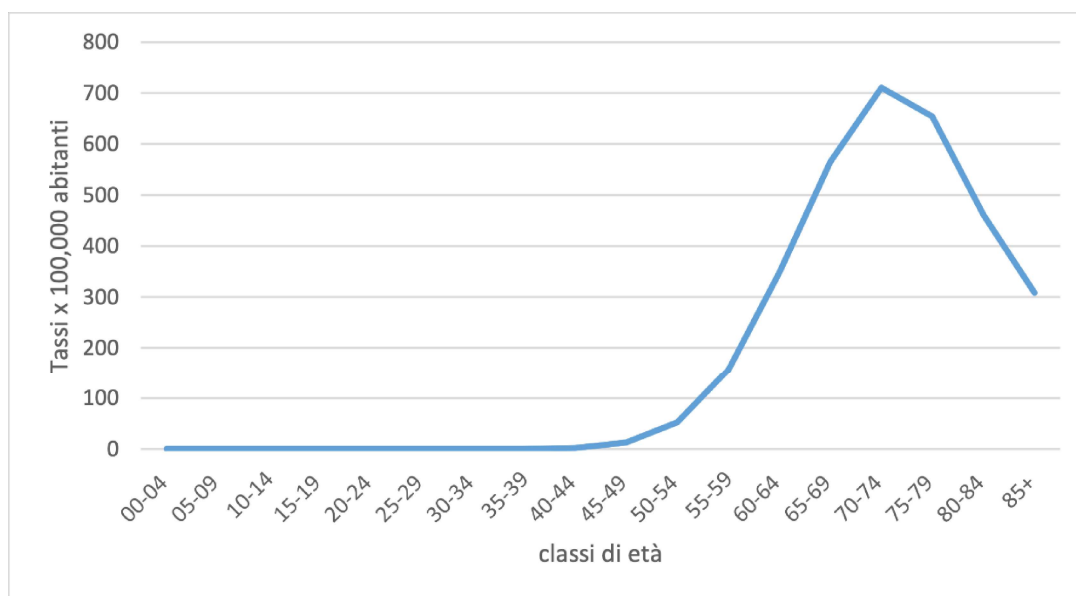
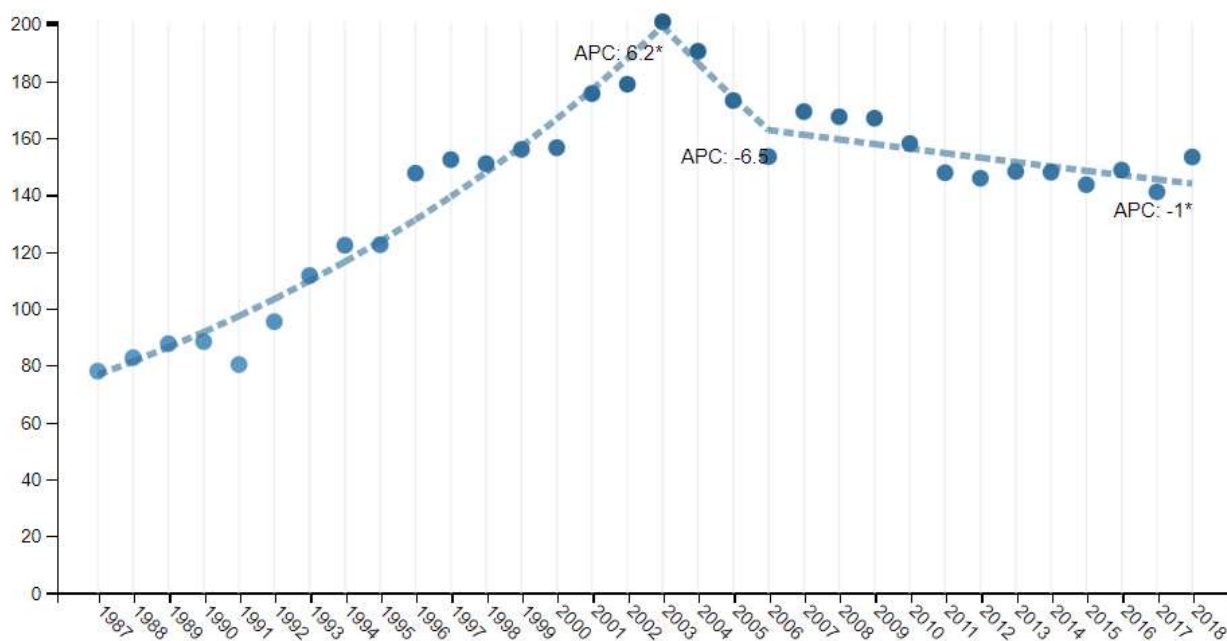


Figura 2. Tassi di incidenza per età del tumore della prostata in Veneto. Periodo 2016-2018.

Dal 1987 al 2003 l'incidenza del tumore della prostata è aumentata in modo significativo, con una variazione annua pari al 6.2%, in concomitanza con la diffusione del test del PSA nella popolazione maschile. A partire dal 2003 l'incidenza è diminuita, con una riduzione media annua del 6.5% fino al 2006 e successivamente dell'1%.

Figura 3. Incidenza del tumore della prostata standardizzata sulla popolazione europea, in Veneto. Anni 1987-2018.



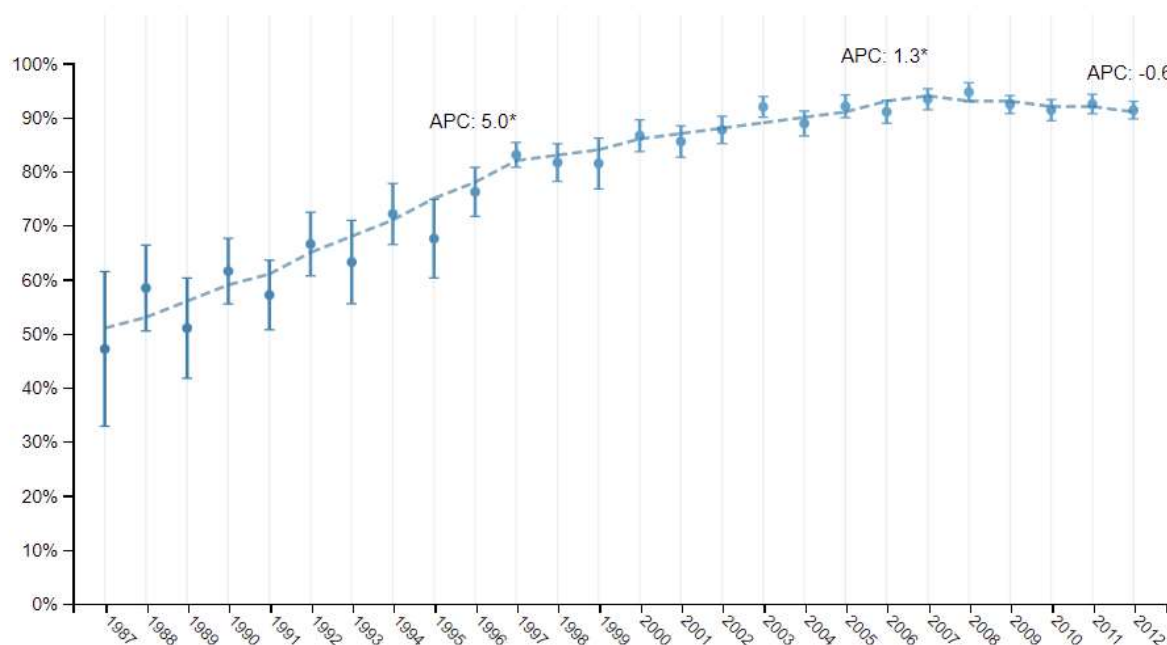
La mortalità per carcinoma della prostata ha visto una netta riduzione nel tempo, per poi stabilizzarsi negli ultimi anni con un tasso standardizzato stimato per il 2020 di circa 24 decessi x 100.000 abitanti (standard = popolazione totale Veneto 2007).

Figura 4. Mortalità per tumore della prostata (tasso standardizzato x100,000) in Veneto. Anni 2000-2020.



La sopravvivenza relativa dei soggetti che hanno avuto una diagnosi di tumore della prostata nel quadriennio 2012-2015, calcolata a 5 anni dalla diagnosi, è quasi del 93%, significativamente più alta di quella osservata in soggetti con diagnosi prima del 2004.

Figura 5. Trend della sopravvivenza dei pazienti affetti da tumore della prostata a 5 anni, standardizzata* sulla popolazione europea, in Veneto.





Queste variazioni sono riconducibili a tre principali fattori:

- la presenza di fatto di uno screening basato sulla determinazione del PSA, benché spontaneo e non organizzato, comporta l'anticipazione della diagnosi in una certa quota di soggetti, rispetto al momento in cui questi sarebbero stati diagnosticati a seguito della comparsa di sintomi o segni: questo si riflette in una maggior frequenza di neoplasie in stadi clinici più precoci la cui diagnosi non ha comunque un grande impatto sulla sopravvivenza del paziente;
- l'anticipo del momento in cui avviene la diagnosi, comporta automaticamente un allungamento della sopravvivenza, anche per i pazienti dei quali non si dovesse modificare la data del decesso dovuto alla malattia;
- il miglioramento delle cure per il tumore in fase localizzato o avanzata.

I dati disponibili non consentono, tuttavia, al momento, di distinguere queste diverse componenti, né di quantificare il contributo di ciascuna al miglioramento complessivo della sopravvivenza.

Infine, come ulteriore indicatore di prognosi a lungo termine, è stata stimata la proporzione di pazienti che si possono considerare guariti, nel senso che ci si attende si allineino agli stessi tassi di mortalità complessiva della popolazione generale. A livello nazionale, per i soggetti con tumore della prostata diagnosticato nel 2000 tale proporzione è stata stimata al 78% nella classe di età 45-54 anni, al 76% tra i 55-64 anni, al 75% per i soggetti di età 64-75 anni.

Prevalenza: si stima che al 1 gennaio 2018 ogni 100.000 uomini residenti in Veneto, 1.774 abbiano avuto nel corso della loro vita una diagnosi di tumore della prostata. Si tratta complessivamente di 42.301 soggetti, che rappresentano il 15% dei soggetti prevalenti totali nei 2 sessi, per tutte le sedi di tumore.

1. CAMPO di APPLICAZIONE

2.1 Ambiti di applicazione

La Regione Veneto con Delibera n. 2067 del 19 novembre 2013 ha istituito la Rete Oncologica del Veneto e con Decreto n. 25 del 07 marzo 2017 ha approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da tumore prostatico.

Nel 2022 è stata condotta una completa revisione del suddetto PDTA (coordinatori: dr.ssa Vittorina Zagonel, prof. Alessandro Antonelli), conclusasi con la presentazione dei lavori nel Novembre 2022 ed attualmente in attesa di delibera regionale di approvazione.

L'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, con Delibera n. 441 del 25.05.2016, ha attivato il centro interdisciplinare e specialistico "Prostate Unit", modello assistenziale altamente qualificato finalizzato alla prevenzione, alla diagnosi e al trattamento della patologia prostatica oncologica e non oncologica, e successivamente con Delibera del Direttore Generale n. 1216 del 12.12.2022 ha istituito il Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GI URO) per la diagnosi e la cura delle patologie neoplastiche urologiche.

Il presente PDTA si applica nelle Unità Operative dell'Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona coinvolti nella diagnosi e trattamento del carcinoma della prostata.

- UOC Anatomia e Istologia Patologica
- UOC Laboratorio Analisi
- UOC Medicina Nucleare
- UOC Oncologia
- UOC Radioterapia



- UOC Radiologia BT
- UOC Radiologia BR
- UOC Recupero e Riabilitazione Funzionale
- UOC Urologia

Le informazioni contenute nel presente documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito del Gruppo di Lavoro Aziendale, che ha partecipato a questa prima edizione, a vario titolo e in modi e tempi differenti, quello di aggiornare, alla luce di nuove evidenze scientifiche e acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento, il contenuto del percorso diagnostico terapeutico assistenziale. Inoltre sarà opportuno che il Gruppo di Lavoro contestualizzi, quanto contenuto nel PDTA regionale, nel Sistema Gestione Qualità della propria Unità Operativa di appartenenza attraverso la predisposizione e/o l'aggiornamento sia di documenti a valenza prescrittiva (procedure, istruzioni e moduli di Unità Operativa), sia documenti di registrazione necessari per verificare l'efficacia e garantire la rintracciabilità del processo stesso (es. check list etc.).

2.2 Livelli assistenziali interessati

Ricovero Ordinario e/o Day Hospital/Surgery, Day Service, Ambulatoriale.

1.3 Criteri di inclusione

Pazienti con età $\geq$ a 18 anni con diagnosi di tumore della prostata.

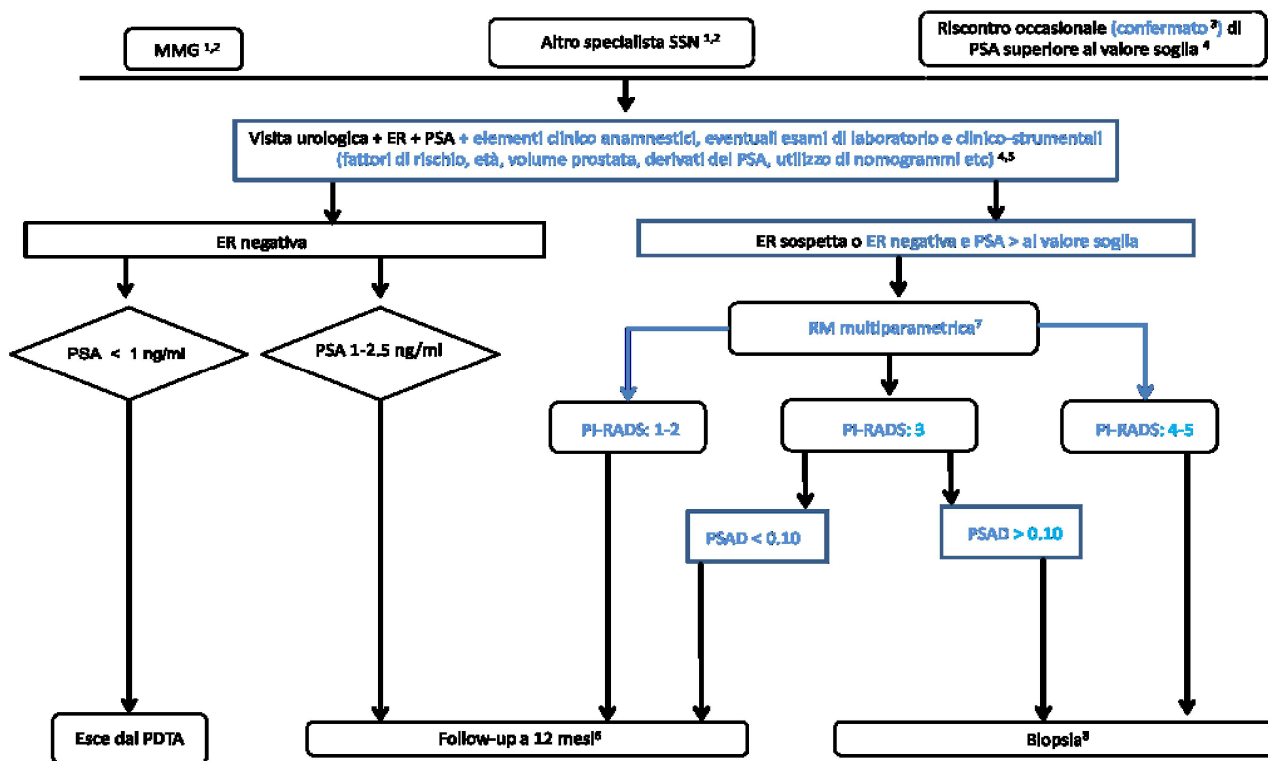


2. GRUPPO / TEAM

RUOLO nel PDTA	NOME e COGNOME	QUALIFICA	E.O. di APPARTENENZA
Coordinatore PDTA	Prof. Alessandro Antonelli	Direttore Coordinatore GIURO	UOC Urologia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Prof. Aldo Scarpa	Direttore	UOC Anatomia ed Istologia Patologica
Componente Gruppo Multidisciplinare	Prof. Michele Milella	Direttore	UOC Oncologia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott.ssa Stefania Montemezzi	Direttore	UOC Radiologia BT
Componente Gruppo Multidisciplinare	Prof. Giancarlo Mansueto	Direttore	UOC Radiologia BR
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. Renzo Mazzarotto	Direttore	UOC Radioterapia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. Michele Zuffante	Dirigente Medico	UOC Medicina Nucleare
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. De Marco Vincenzo	Dirigente Medico	UOC Urologia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. Alessandro Veccia	Dirigente Medico	UOC Urologia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. Vincenzo Lacola	Dirigente Medico	UOC Urologia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. Riccardo Rizzetto	Dirigente Medico	UOC Urologia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. Antonio Benito Porcaro	Dirigente Medico	UOC Urologia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Prof. Matteo Brunelli	Dirigente Medico	UOC Anatomia ed Istologia Patologica
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott.ssa Brighenti Antonietta	Dirigente Medico	UOC Anatomia ed Istologia Patologica
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. Andrea Zivi	Dirigente Medico	UOC Oncologia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott.ssa Ilaria Zampiva	Dottorando	UOC Oncologia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. ssa Emanuela Fantinel	Dirigente Medico	UOC Oncologia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott.ssa Sara Merler	Dottorando	UOC Oncologia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. Mario Romano	Dirigente Medico	UOC Radioterapia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. Emiliano Salah El Din Tantawy	Dirigente Medico	UOC Radioterapia

3. CONTENUTO

MAPPA 1



NOTA 1. SCREENING e FATTORI DI RISCHIO.

Le evidenze oggi disponibili non permettono di raccomandare programmi di screening nella popolazione generale, per un rapporto sfavorevole tra costi e benefici dovuto all'assenza di un test diagnostico sufficientemente accurato, poco invasivo, disponibile ed economico. Al tempo stesso, evidenze scientifiche hanno dimostrato come uno screening "opportunistico", cioè condotto sulla popolazione di soggetti a maggior rischio, possa portare ad una riduzione di mortalità per carcinoma della prostata. Questo si evince dai risultati delle valutazioni a lungo termine di un ampio studio randomizzato (Hugosson J, et al. 2019). A questo si aggiunga la disponibilità di percorsi diagnostici basati sulla RNM con l'obiettivo di limitare l'over-diagnosis di casi indolenti. Inoltre l'avvento di protocolli di sorveglianza attiva (vedi avanti) ha permesso di ridurre significativamente il rischio di over-treatment. Pertanto, lo screening opportunistico è largamente consigliabile e dovrebbe essere proposto ai soggetti appartenenti alle categorie a rischio (vedi sotto), con aspettativa di vita superiore a 15 anni, informati dei rischi e dei benefici legati alla diagnosi precoce del cancro della prostata.

Lo screening si basa sul dosaggio del PSA e sull'esame obiettivo prostatico, integrati dalla risonanza magnetica multiparametrica.

I soggetti a cui proporre lo screening sono gli uomini con le seguenti caratteristiche: età compresa fra 50-70 anni; condizioni di salute che consentano di sostenere terapie ad intento di radicalità e attesa di vita superiore a 10-15 anni; età >45 anni per l'etnia afro-americana; familiarità per carcinoma prostatico; ereditarietà legata a varianti patogenetiche trasmesse nella linea germinale. La predisposizione ereditaria è suggerita dai seguenti dati clinici: più parenti di primo grado con insorgenza di carcinoma prostatico prima dei 60 anni; presenza in famiglia di altri tumori ormono-dipendenti rari, come il tumore della mammella maschile o quello dell'ovaio; più raramente, parenti con sindrome di Lynch. È auspicabile che questi soggetti vengano indirizzati a consulenza oncogenetica. Nelle famiglie con mutazioni ereditarie dei geni BRCA1 e BRCA2 vi è un significativo incremento del rischio di carcinoma prostatico, per cui ai familiari maschi portatori della mutazione di questi geni può essere raccomandata una visita urologica periodica associata alla determinazione del PSA a partire dai 40 anni, oltre che ad una visita senologica clinico-strumentale.



NOTA 2. RUOLO del MMG

Il MMG o uno specialista possono inviare il proprio assistito all'urologo qualora vi sia un sospetto di un carcinoma prostatico legato a sintomi o ad un'alterazione del PSA, ma anche per avviare lo screening in assenza di sintomi. Si ribadisce che il PSA non rappresenta un "marcatore tumorale" e può variare per numerose condizioni fisiologiche o patologiche non neoplastiche, così come non esiste un cut-off unico a cui riferirsi per considerarlo valore correlato a patologia oncologica. Indicativamente, è possibile far riferimento ad un valore di "PSA basale", ovvero il valore corrispondente alla prima determinazione nella vita del soggetto, su cui modulare la tempistica dei controlli successivi, considerando che da studi retrospettivi risulta meritevole di attenzione un valore >1 ng/ml all'età di 40 anni, o >2 ng/ml per soggetti di età uguale o superiore a 60 anni.

NOTA 3. DOSAGGIO del PSA

Un singolo valore elevato di PSA deve essere confermato, possibilmente nello stesso laboratorio, prima di qualunque decisione clinica. La ripetizione dell'esame dovrebbe esser eseguita evitando possibili fenomeni confondenti (es. coesistenti flogosi, infezioni, recenti traumatismi locali, recenti rapporti sessuali) e preferibilmente associando la determinazione dei derivati (rapporto PSA libero/totale, density, tempo di raddoppiamento). Questa raccomandazione va intesa alla diagnosi e in ogni fase della malattia. Le indicazioni alla biopsia prostatica devono venire dopo valutazioni dell'urologo (ved. oltre). Lo sviluppo di metodiche ultrasensibili e con specificità più elevata rispetto al dosaggio del PSA, sia nel sangue che nelle urine, potrebbe contribuire alla definizione della diagnosi.

NOTA 4. PSA ALTERATO

Nella eventualità di riscontro occasionale di "PSA alterato" in un soggetto asintomatico il medico curante dovrebbe interpretare il risultato per le decisioni cliniche, considerando che l'utilizzo di range di riferimento è legato a basi statistiche/epidemiologiche più che biologiche, anche se in linea generale è possibile dire che valori molto elevati richiedono estrema attenzione, mentre valori molto bassi corrispondono ad un basso rischio di tumore. Oltre al valore assoluto del PSA, vi sono svariati altri elementi che possono suggerire la necessità di un approfondimento, come la cinetica di rialzo, il rapporto libero/totale e la PSA density.

NOTA 5. FATTORI PROGNOSTICI MOLECOLARI per il CARCINOMA della PROSTATA

Lo sviluppo di test prognostici molecolari, che permettano di predire l'evoluzione della malattia indipendentemente dal trattamento, potrebbe oggi aiutarci a definire in modo più accurato la stratificazione del rischio del paziente, al momento della diagnosi e dopo il trattamento locoregionale. Negli ultimi anni sono apparsi in letteratura numerosi test molecolari che, analogamente ad altre patologie, si propongono nel carcinoma della prostata come elementi aggiuntivi agli score prognostici già in uso, per ottimizzare le scelte decisionali nell'iter diagnostico-terapeutico del paziente. Sebbene alcuni di questi test siano stati approvati, al momento nessuno dei test molecolari proposti risponde ai requisiti di validità analitica ed utilità clinica, necessari per consigliarne l'uso nella pratica clinica, e pertanto il loro uso è da considerarsi ancora sperimentale (Raccomandazione Consiglio Superiore di Sanità 2016).

Va tuttavia ricordato che i pazienti portatori di varianti patogenetiche dei geni BRCA1 e BRCA2 sviluppano generalmente tumori con caratteristiche sfavorevoli in termini di aggressività e sopravvivenza malattia-specifica. In particolare, lo stato mutazionale del gene BRCA2 sembrerebbe un fattore prognostico indipendente della sopravvivenza in pazienti con malattia metastatica resistente alla castrazione (vedi avanti).

NOTA 6. TIMING dei CONTROLLI

Nelle categorie a rischio (uomini di età compresa tra 50-70 anni; uomini di età tra 40-50 anni con familiarità per neoplasia prostatica o neoplasie correlate, portatori di mutazioni BRCA, o di etnia afro-americana), che alla valutazione presentino cinetica PSA stabile e riscontri obiettivi o di imaging negativi, è consigliabile un controllo dopo 12/24 mesi con nuovo PSA e visita urologica.



NOTA 7. IMAGING

L'ecografia trans-rettale trova indicazione come mezzo di valutazione morfologica della prostata e come guida alla biopsia, mentre ha perso di utilità nella diagnostica del tumore. La RMN ha invece avuto negli ultimi anni un notevole sviluppo e si propone come la metodica migliore per escludere la presenza di un tumore clinicamente significativo vista l'alta sensibilità; viceversa la minore specificità rende meno accurata la conferma della presenza di un tumore, che richiede sempre la verifica con biopsia; la RMN inoltre può definire l'estensione locale del tumore, compresi i linfonodi locoregionali. La RMN permette inoltre di modulare le terapie locali, chirurgica o radioterapica. La RMN della prostata deve essere eseguita secondo la tecnica "multiparametrica" (RMmp).

Secondo le più recenti linee guida questo esame prevede tre sequenze:

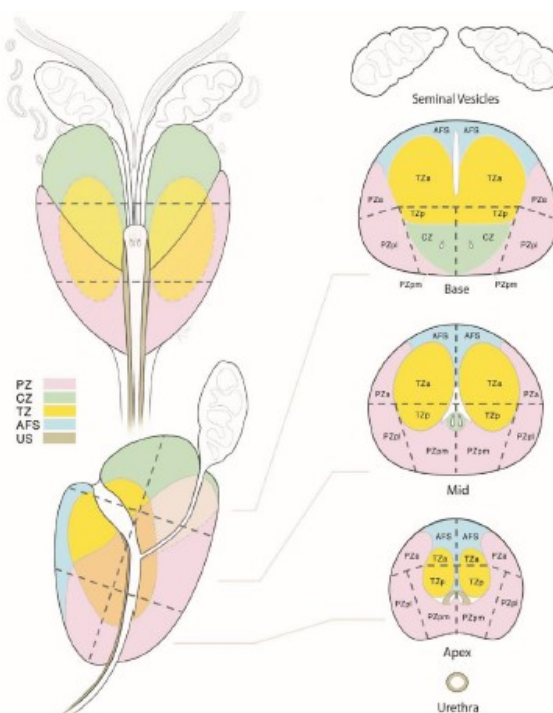
- Sequenze T2 dipendenti sui tre piani dello spazio,
- Sequenze in Diffusione (Diffusion Weighted Imaging – DWI) con valore $B \geq 1400$,
- Sequenze dinamiche senza e dopo mezzo di contrasto con risoluzione temporale ≤ 15 secondi.

Per l'esame di RMN della prostata, secondo le più recenti indicazioni, non è più necessario includere la "spettroscopia". La RMmp della prostata deve, di contro, essere eseguita con apparecchiature da 1,5 Tesla o da 3 Tesla. Quelle da 3 Tesla presentano un migliore rapporto segnale rumore ed una maggiore risoluzione spaziale rispetto a quelle da 1,5 Tesla; peraltro queste ultime, se dotate di gradienti elevati e bobine a più canali di ricezione (≥ 16) danno risultati pressoché equivalenti. Le apparecchiature da 1,5 Tesla con queste caratteristiche tecnologiche e quelle da 3 Tesla, non richiedono più l'utilizzo della bobina endorettale che viene ritenuta necessaria ancora per le apparecchiature da 1,5 Tesla con caratteristiche tecnologiche inferiori.

La RMmp della prostata deve essere eseguita prima della biopsia e trova indicazione nei pazienti con un sospetto clinico di tumore prostatico, sulla base del giudizio di un urologo. Pertanto andrebbe prescritta prima della biopsia, al fine di confermarne l'indicazione e permettere dei prelievi mirati. Qualora la biopsia sia stata preliminarmente eseguita, la RMmp andrebbe effettuata non prima di 6 settimane.

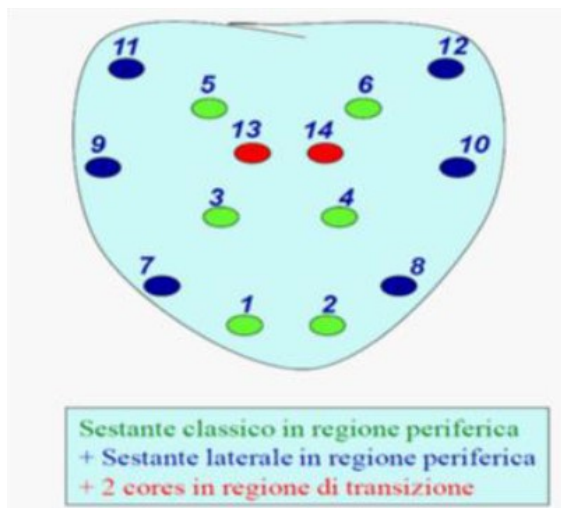
La RMmp prevede la lettura delle immagini ottenute con le tre sequenze secondo la metodologia PI-RADS versione 2.1 del 2019 che consente di assegnare un "punteggio finale" alle lesioni secondo il rischio di malignità (PI-RADS 1 = rischio molto basso; PI-RADS 2 = rischio basso; PI-RADS 3 = rischio intermedio; PI-RADS 4 = rischio alto; PI-RADS 5 = rischio molto alto) ed inoltre dovrà essere indicato nel referto strutturato la sede della lesione secondo lo schema allegato.

Questo modello di segmentazione usato nel PI-RADS 2.1 divide la ghiandola prostatica in tre porzioni: base, intermedia ed apice con a sua volta una distinzione in zona periferica (PZ), zona transizionale (TZ), stroma fibro-muscolare anteriore (AFS) e zona centrale (CZ) anteriore/postero-mediale/postero/laterale, descrivendo pertanto 38 settori con l'aggiunta delle due vescichette seminali e dell'uretra membranosa, per un totale di 41 settori.



NOTA 8. BIOPSIA

La biopsia della prostata viene eseguita dal Medico Urologo sotto guida ecografica trans-rettale. Il numero minimo di prelievi raccomandati è di 12 (+ eventualmente 2 a livello della regione di transizione): 6 prelievi per lato, campionando prevalentemente la zona periferica e laterale della ghiandola (vedi immagine). La biopsia dovrebbe sempre essere preceduta dalla RMN refertata da un radiologo esperto, per identificare aree sospette per tumore.



Prelievi supplementari devono essere eseguiti in corrispondenza delle aree sospette all'esplorazione rettale, all'ecografia, ma soprattutto riferendosi al dato della RMN. I prelievi nelle aree sospette RMN possono essere condotti con tecnica cognitiva (la sede viene identificata dall'operatore dopo la valutazione della RMN identificando la corrispondenza con l'ecografia su base soggettiva) o con tecnica di fusione delle immagini (la sede è identificata da un software che sovrappone l'immagine RMN a quella dell'ecografia svolta durante la biopsia). L'esecuzione delle sole biopsie mirate alle aree di sospetto è generalmente sconsigliata, e andrebbe quindi sempre accompagnata dal campionamento sistematico.

Le tecniche di prelievo previste sono di tipo trans-rettale o trans-perineale, sotto guida ecografica transrettale. In AOUI viene svolto esclusivamente l'approccio trans-perineale, per il ridotto rischio infettivo a parità di tollerabilità e capacità diagnostica (v. Tabella 1)



Tabella 1: Schema riassuntivo di refertazione anatomo-patologica per le biopsie prostatiche

- Numero totale di biopsie esaminate
- Lunghezza delle biopsie: mm
- Numero di biopsie lato dx
- Numero di biopsie lato sin
- Numero di biopsie positive per neoplasia
- Neoplasia monolaterale o bilaterale
- Gleason score e Gruppo grade ISUP/WHO 2016
- Estensione della neoplasia in ogni singola ago biopsia: mm o percentuale totale di neoplasia
- Numero di biopsie positive per PIN di alto grado (HGPIN)
- Numero di biopsie positive per ASAP
- Numero di biopsie positive per invasione neoplastica perineurale/vascolare
- Numero di biopsie con estensione ai tessuti molli periprostatici/vescichette seminali
- Anticorpi utilizzati per i focolai dubbi HGPIN o ASAP (report immunofenotipico)

Ogni paziente, di routine, viene sottoposto preliminarmente ad una RMN multiparametrica, preferenzialmente svolta in AOUI. E' infatti attivo un percorso ambulatoriale (AMID) che consente di prendere in carico i pazienti con sospetta neoplasia prostatica per svolgere prima RMN e poi la biopsia. La biopsia avviene presso un ambulatorio dedicato alla procedure ambulatoriali in anestesia locale, mentre avviene in sala operatoria con l'anestesista in casi particolari. La biopsia viene svolta con ecografo di ultima generazione che permette la tecnica "fusion", finalizzata a sovrapporre le informazioni offerte dalla RMN all'immagine ecografica. Generalmente viene quindi svolta una biopsia sistematica a cui si aggiungono i prelievi delle aree target indicate dalla RMN. Il referto viene comunicato al paziente dal medico proponente la biopsia; successivamente alla stadiazione avviene la discussione multidisciplinare.

Gli standard di qualità relativi alle biopsie prostatiche sono indicati in dettaglio nelle Linee Guida per la Biopsia Prostatica della Società Italiana di Urologia Oncologica (SIUrO) (www.siuo.it) allineate alle Raccomandazioni Internazionali della Società Internazionale di Uropatologia (ISUP, International Society of UroPathology) e della Società di Patologia Urogenitale (GUPS, Genito-Urinary Pathology Society).

La valutazione delle agobiopsie deve riportare:

- numero dei prelievi,
- sede dei singoli prelievi,
- dimensioni dei frustoli ago-biottici.

Il referto dell'esame istologico deve riportare:

- il tipo istologico di tumore (adenocarcinoma acinare e/o duttale) ed eventuali varianti clinicamente significative (intradutale, cribriforme, mucinoso, signed-ring, adenosquamoso, carcinoma small cell o neuroendocrino, sarcomatoide, indifferenziato),
- l'estensione della neoplasia nel frustolo agobiottico (percentuale della biopsia occupata dalla neoplasia oppure può essere espressa come lunghezza in mm del tumore/mm del tessuto analizzato),



- la presenza di eventuali lesioni preneoplastiche di alto grado (HGPIN) o di lesioni atipiche quali l'ASAP (Atypical Small Acinar Proliferation) intesa come proliferazione microacinare atipica,
- l'infiltrazione del tessuto adiposo periprostatico e delle vescichette seminali,
- l'invasione degli spazi perineurali e linfovaskolare,
- la presenza di infiammazione (acuta o cronica), estensione e intensità.

La valutazione del GLEASON SCORE (GS) e dei gruppi di rischio Grading Group sec. ISUP/WHO 2016, sia sulla biopsia che sul pezzo operatorio, è determinante per la definizione della classe di rischio del paziente e per la decisione terapeutica, e dovrebbe essere eseguita da un patologo esperto di neoplasie prostatiche:

- Gruppo Grade 1 (GS 3+3=6)
- Gruppo Grade 2 (GS 3+4=7)
- Gruppo Grade 3 (GS 4+3=7)
- Gruppo Grade 4 (GS 8)
- Gruppo Grade 5 (GS 9-10).

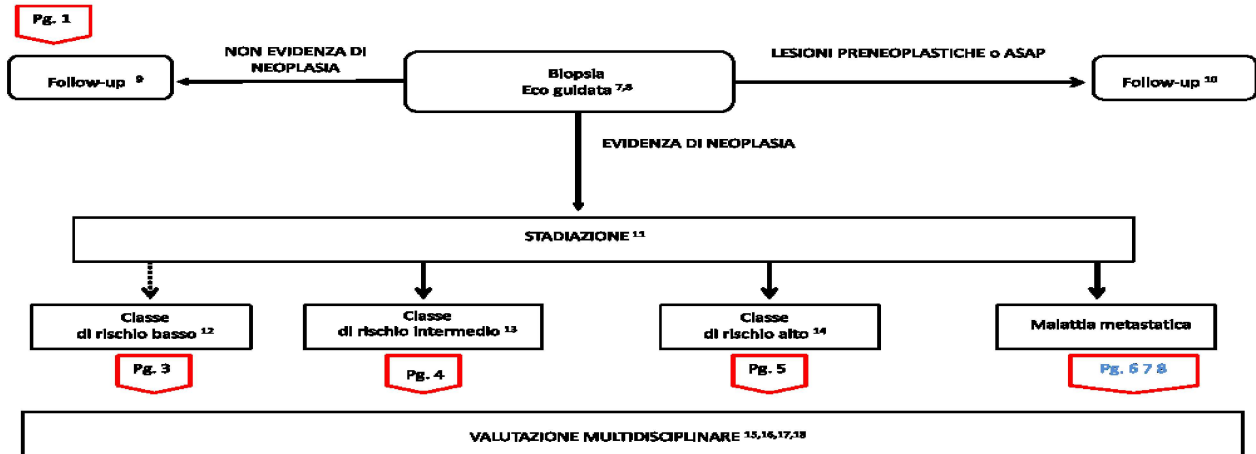
Nel caso di lesioni di significato incerto e/o ambiguo, in particolare per l'ASAP è raccomandato l'approfondimento utilizzando metodiche immunoistochimiche quali le citocheratine ad alto peso molecolare, quali ad esempio CK34βE12, p63 o CK5 ed alpha-methylacyl coenzyme A racemase (AMACR), al fine di definire la natura maligna o benigna della proliferazione ghiandolare, o per il mantenimento della valutazione definitiva di ASAP.

Nelle biopsie prostatiche la percentuale di grado 4 nel Gleason score 7 e nei Gruppo Grade 2 e 3 deve essere inserita.

Il gruppo di Patologi Internazionali esperti per la patologia prostatica (ISUP/GUPS), esprime inoltre agreement su ulteriori punti:

- 1) non inserire il Gleason score o Grading Group "globale" nelle biopsie prostatiche,
- 2) identificare il Gleason score e Grading group a parte per le biopsie fusion/target addizionali al mappaggio standard,
- 3) nella refertazione del pezzo operatorio distinguere il Gleason score e Grading Group sec. ISUP/WHO 2016 del nodulo principale (usualmente il più grande ed usualmente con Gleason score e Grading Group più elevato). Verrà comunque segnalata l'eventuale presenza di ulteriori noduli per confronto con dati RMN,
- 4) l'inserimento del grado terziario all'interno del Gleason score è opzionale; la valenza clinica va discussa all'interno del team multidisciplinare.

MAPPA 2



NOTA 9. FOLLOW-UP dopo la BIOPSIA: non evidenza di neoplasia

Controllo a circa 12 mesi con PSA e visita urologica. Se, nell'occasione, i valori di PSA e l'esplorazione rettale confermassero il sospetto di neoplasia, è utile la ripetizione della RMN per definire l'iter successivo (ripetizione della biopsia, o ulteriore follow-up).

NOTA 10. FOLLOW-UP dopo la BIOPSIA: riscontro di lesioni preneoplastiche o ASAP (Atypical Small Acinar Proliferation)

Nel caso in cui nella biopsia prostatica vengano riscontrate alterazioni ghiandolari compatibili con PIN (Neoplasia Intraepiteliale Prostatica) non è richiesta la ripetizione della biopsia ma solo il follow-up. Qualora venga invece refertata una proliferazione acinare atipica (ASAP), considerando che essa rappresenta una diagnosi indeterminata, è indicata la ripetizione di una biopsia preferibilmente entro 6 mesi. In presenza di risultato negativo, si consiglia un controllo urologico a 6/12 mesi con PSA e visita urologica.

NOTA 11. STADIAZIONE

Per la classe di rischio basso non è formalmente raccomandata una stadiazione, ma è suggerita una valutazione delle comorbidità del soggetto qualora si decida per un trattamento attivo; viceversa, se la scelta è una sorveglianza attiva, non è necessario procedere ad altri accertamenti. Si raccomanda una stadiazione con TC addome-pelvi con e senza mezzo di contrasto e scintigrafia ossea total-body nelle altre classi di rischio; è consigliabile al fine di una completa stadiazione l'esecuzione di una TC torace-addome con MDC.

È in rapida diffusione l'impiego della PET/CT o PET/RM con 18F/68Ga-PSMA o con 11C/18F-Colina: ad oggi essa è proponibile nei pazienti ad alto rischio, preferibilmente dopo discussione multidisciplinare con il Medico Nucleare.

Al momento in AOUI non è disponibile la PET PSMA: nei casi in cui si rende necessaria è possibile richiedere l'accertamento presso una istituzione esterna e limitrofa (IRCSS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar).

La più recente stadiazione TNM del tumore della prostata è riportata in Tabella 2.

Tabella 2. Stadiazione TNM. La stadiazione del carcinoma prostatico può essere clinica (basata su esplorazione rettale, esito delle biopsie prostatiche, esami di imaging) oppure patologica dopo prostatectomia, (TNM dell'American Joint Committee on Cancer, 2017 VIII edizione).



Tumore primario (T)

Stadiazione Clinica		Stadiazione Patologica	
cTx	Tumore primario non può essere definito		-
cT0	Nessuna evidenza di T		-
cT1	T non palpabile né visibile agli esami radiologici		NON APPLICABILE
cT1a	Riscontro istologico incidentale < 5% del tessuto prostatico rimosso		-
cT1b	Riscontro istologico incidentale >5% del tessuto prostatico rimosso		-
cT1c	T identificato alla biopsia (esempio per rialzo di PSA) ma non palpabile né visibile all'imaging radiologico		-
cT2	T confinato alla prostata	pT2	T confinato alla prostata
cT2a	T che coinvolge metà di un lobo prostatico o meno.		
cT2b	T che coinvolge più della metà di un lobo ma non entrambi i lobi		
cT2c	T che coinvolge entrambi i lobi prostatici		
cT3	T esteso oltre la capsula prostatica	pT3	T esteso oltre la capsula prostatica
cT3a	T con estensione extracapsulare unilaterale o bilaterale	pT3a	T con invasione extraprostatica o con invasione microscopica del collo vescicale
cT3b	T che invade le vescichette seminali	pT3b	T che invade le vescichette seminali
cT4	T fisso oppure che invade le strutture adiacenti differenti dalle vescichette seminali come lo sfintere esterno, il retto, la vescica, i muscoli elevatori e/o la parete pelvica	pT4	Invasione del retto, muscoli elevatori, parete pelvica

Linfonodi (L)

Stadiazione Clinica		Stadiazione Patologica	
cNx	Non valutabili i linfonodi regionali	pNx	Linfonodi regionali non asportati
cN0	Non metastasi ai linfonodi regionali	PN0	Linfonodi regionali non coinvolti dalla neoplasia
cN1	Metastasi a uno o più linfonodi regionali	PN1	Uno o più linfonodi regionali coinvolti dalla neoplasia

Metastasi a distanza (M)

M0	Metastasi a distanza assenti
M1	Metastasi a distanza presenti
M1a	Linfonodi non regionali
M1b	Ossa
M1c	Altre metastasi con o senza coinvolgimento delle ossa



CLASSI di RISCHIO

Sono stati elaborati negli anni diversi modelli predittivi per valutare il rischio di progressione di malattia dopo trattamenti definitivi (chirurgia o radioterapia), e il rischio di morte cancro-specifico. In particolare il modello proposto da D'Amico et al., teneva in considerazione fattori pre-trattamento quali i livelli di PSA, il Gleason Score e il Grading Group sec. ISUP/WHO 2016 sulla biopsia prostatica, e lo stadio clinico, identificando sottogruppi di soggetti a rischio significativamente diverso per recidiva biochimica.

Ulteriori fattori prognostici sono stati identificati nello staging patologico post-chirurgico, in particolare Gleason score patologico e Grading Group sec. ISUP/WHO 2016, alcune differenziazioni tumorali quali l'intraduttale, il cribriforme, le dimensioni del T, i margini di resezione chirurgica (positivi o negativi), il coinvolgimento o meno dei linfonodi. Gli stessi sono stati riconosciuti come elementi predittivi di recidiva locale, progressione sistemica di malattia e di mortalità cancro specifica. Sulla base delle attuali conoscenze, possiamo pertanto considerare tre categorie di pazienti a rischio diverso di recidiva secondo la proposta della EAU (Associazione Europea di Urologia). Nella proposta della NCCN vi sono ulteriori stratificazioni.

NOTA 12. CLASSI di RISCHIO BASSO (devono essere presenti tutti e tre i parametri):

Valori di PSA pre-trattamento ≤ 10 ng/ml,

Gleason Score sul prelievo biotico inferiore a 7, Gleason Score 6 e Gruppo Grade 1,

Stadio clinico cT1-T2a.

NOTA 13. CLASSI di RISCHIO INTERMEDIO (se presente uno dei tre parametri):

Valori di PSA compreso tra 10 e 20 ng/ml,

Gleason score sul prelievo biotico uguale a 7, Gleason score 7 e Gruppo Grade 2-3,

Stadio clinico cT2b- cT2c.

NOTA 14. CLASSI di RISCHIO ALTO

Localizzato

Valori di PSA superiori a 20 ng/ml,

Gleason Score sul prelievo biotico maggiore di 7 o Gruppo Grade ≥ 4 ,

Stadio clinico cT2c.

Localmente avanzato

Qualsiasi PSA,

Qualsiasi Gleason Score sul prelievo biotico,

Stadio clinico cT3-cT4 oppure cN+.

NOTA 15. VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM)

Il team multidisciplinare è l'insieme di specialisti coinvolti in una specifica patologia oncologica, il cui approccio alla cura del malato di cancro è guidato dalla volontà di condividere decisioni cliniche basate sull'evidenza, e di coordinare la presa in carico del paziente in tutte le fasi del percorso di cura, incoraggiandolo a prendervi parte con un ruolo attivo (Valdagni et al., 2015). Il beneficio dell'approccio multidisciplinare integrato risulta particolarmente importante per la gestione dei pazienti affetti da carcinoma della prostata, dove le opzioni di cura sono molteplici, garantendo una presa in carico da parte di professionisti dedicati, assicurando un approccio personalizzato, e un accesso alle diverse competenze specialistiche, in relazione ai bisogni del singolo paziente (fisici, funzionali, psicologici, sociali) in ogni fase di malattia, dalla diagnosi alla malattia avanzata, includendo la prevenzione e la gestione degli effetti indesiderati della cura (Borras et al., 2014), e avente come obiettivo non solo la quantità ma anche la qualità della vita dei pazienti sottoposti a valutazione multidisciplinare.



Le esperienze delle Prostate Unit (PU) hanno dimostrato, negli ultimi anni, come un approccio multidisciplinare strutturato determini una miglior qualità di cura, una diminuzione della non-appropriatezza e maggior aderenza alle linee guida, analogamente a quanto già consolidato con le esperienze delle Breast Unit. Il vantaggio dell'approccio multidisciplinare è stato riconosciuto dagli specialisti delle diverse branche che concorrono alla cura del paziente con tumore della prostata; inoltre, questo approccio si è dimostrato anche in grado di migliorare la soddisfazione dei pazienti. L'incontro multidisciplinare è il momento in cui avviene la valutazione collegiale della diagnosi, della tempistica dei trattamenti e rivalutazioni, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico o oncologico - sistemico, approcci riabilitativi, cure simultanee, di supporto e di follow-up.

Presso AOUI Verona il Core Team del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GI URO) è costituito da:

- Urologo (con competenze anche andrologiche)
- Radioterapista
- Oncologo medico
- Radiologo
- Patologo
- Case manager

In relazione alla fase della malattia, vengono coinvolte altre figure professionali, in particolare: Radiologo Interventista, Medico Nucleare, Fisiatra e Fisioterapista, Psicologo, Geriatra con competenze in Cure Palliative.

Il GI URO si riunisce a cadenza settimanale in forma mista (presenza e teleconferenza) e vengono discussi i casi di prima diagnosi di tumore prostatico avvenuta presso AOUI o esternamente, se non precedentemente discussi in altri GI. La discussione avviene generalmente dopo la stadiazione condotta secondo linee guida e PDTA regionale, al fine di proporre approfondimenti (es. PET) o definire l'indirizzo terapeutico. La discussione di ogni caso viene riportata su referto di visita GIURO informatizzato, secondo uno schema prestabilito. La comunicazione al paziente avviene tramite colloquio diretto tra lo specialista proponente ed il paziente o attraverso la convocazione di quest'ultimo presso l'ambulatorio Uro-Onco-Radio, per poter svolgere un colloquio congiunto tra i diversi specialisti ed il paziente.

NOTA 16. SUPPORTO PSICOLOGICO

Le implicazioni della diagnosi e del trattamento del tumore della prostata sulla QoL e sull'identità della persona, richiedono un'attenta considerazione delle conseguenze psicologiche in tutte le fasi della malattia. È infatti documentata un'influenza reciproca tra modificazioni funzionali (alterazioni ormonali, incontinenza urinaria, disfunzioni sessuali e problemi intestinali), sequele psicopatologiche (insonnia, distress, ansia e depressione) e decadimento neurocognitivo, sebbene sia ancora controversa la relazione tra queste ricadute e le diverse opzioni di trattamento. La mancanza di evidenze chiare e univoche è riconducibile alla variabilità della risposta individuale, oltre che alla necessità di indagini più approfondite, e impone una particolare attenzione nella personalizzazione della presa in carico.

In fase diagnostica è fortemente raccomandato un assessment che rilevi l'anamnesi psicopatologica, la presenza di sintomatologia psichica, di problemi socio-relazionali (termometro del Distress), la QoL (tra i vari strumenti disponibili si segnala l'EORTC QLQ-PR25, specifico per patologia) ed eventuali segni di decadimento cognitivo (MoCA, MMSE), allo scopo di pianificare l'intervento più precoce e opportuno in relazione alla eventuale sintomatologia rilevata.

NOTA 17. ASPETTI NUTRIZIONALI

Al momento della diagnosi, soprattutto se in fase di malattia avanzata, i pazienti affetti da neoplasia della prostata possono presentare una compromissione dello stato di nutrizione; questo parametro può deteriorarsi nel corso dei trattamenti e l'andamento dello stato di nutrizione segue quello della qualità di vita. La malnutrizione è associata con aumentata mortalità nei soggetti anziani.

E' pertanto raccomandata in tutti i pazienti alla 1° valutazione e periodicamente durante il trattamento la valutazione dello stato nutrizionale (rilevazione di peso, altezza, Body Mass Index (BMI), andamento ponderale). Utile inoltre la valutazione dell'adeguatezza dell'alimentazione (stima dei fabbisogni proteico-calorici e calcolo degli intake alimentari) e dei parametri biochimico nutrizionali (albumina, prealbumina, proteina C-reattiva), oltre che di una adeguata attività fisica quotidiana.

E' raccomandata la consulenza nutrizionale al riscontro di:

- calo ponderale involontario > 5% del peso abituale nell'ultimo mese precedente o > 10% del peso abituale nei 6 mesi precedenti
- BMI < 22 per pazienti di età superiore a 65 anni
- BMI > 40 (grave obesità) o BMI > 35 in concomitanza a comorbidità associata a sindrome metabolica, insufficienza respiratoria, aterosclerosi, trombofilia
- riduzione marcata degli introiti alimentari/digiuno per un periodo > 5-7 giorni precedenti il ricovero o > 5 giorni durante la degenza
- disfagia sospetta o documentata.

L'evidenza scientifica non è ad oggi così vasta specificamente per il tumore della prostata per cui le indicazioni in ambito nutrizionale sono le stesse che per gli altri tipi di tumore. Il supporto nutrizionale e la scelta della via di somministrazione devono essere impostati in base allo stato nutrizionale, ai fabbisogni, alle condizioni cliniche e devono tener conto dei trattamenti programmati.

In AOUI è disponibile un servizio dietetico che può essere consultato nel caso in cui lo specialista ne ravveda la necessità.

NOTA 18. VALUTAZIONE PAZIENTI DI ETÀ SUPERIORE A 70 ANNI

Per i pazienti anziani, prima di iniziare un trattamento sistemico è auspicabile eseguire una valutazione geriatrica multidimensionale (VGM) attraverso la quale è possibile definire lo stato di salute globale del paziente, il grado di indipendenza, l'aspettativa di vita, e gli eventuali bisogni socio-sanitari. Tramite la VGM è possibile suddividere i pazienti in tre categorie: FIT, VULNERABILI e FRAGILI, e le scelte terapeutiche (trattamento attivo vs watchful waiting) vanno modulate in base all'appartenenza dei pazienti alle diverse classi, sia nella fase di malattia localizzata che metastatica. L'utilizzo di test iniziali di screening (come ad esempio il G8 Screening Tool; v. Tabella 3) viene proposto al fine di identificare in modo più rapido i pazienti anziani che necessitano di una VGM completa.

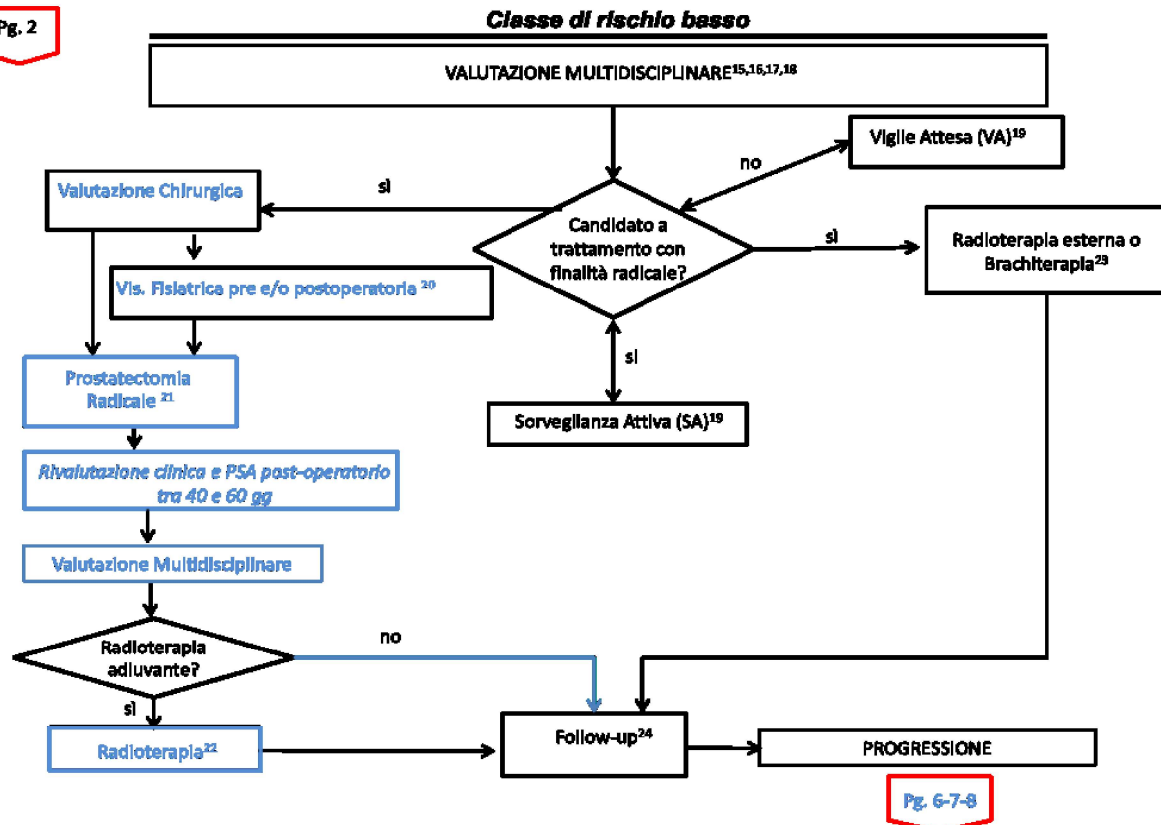
La presenza delle comorbidità e la terapia farmacologica domiciliare devono essere attentamente valutate prima e durante ogni trattamento per definire i rischi competitivi di disabilità e morte ma anche per la prevenzione delle complicanze cardiovascolari e delle interferenze farmacologiche con i farmaci ARTA (Abiraterone, Enzalutamide, Apalutamide e Darolutamide) e con i PARP inibitori (Olaparib). Eventuali problematiche geriatriche specifiche vanno affrontate, ove possibile, prima dell'inizio del trattamento nell'ottica di una pre-habilitation del paziente al trattamento oncologico stesso. Particolarmente rilevante nel paziente anziano con malattia metastatica scheletrica sintomatica è la precoce valutazione osteoncologica e fisiologica per prescrizione di presidi protesici ed eventuale accesso a percorsi di riabilitazione fisioterapica, in aggiunta ai trattamenti oncologici specifici, ai fini di preservare l'indipendenza funzionale del paziente e limitare i rischi di cadute e di allettamento.

Tabella 3: G8 screening tool per il paziente anziano (Bellera CA, et al. Ann Oncol 2012)

	Domande	Possibili risposte
A	Negli ultimi 3 mesi, considerando le abitudini alimentari, è diminuita l'assunzione di cibo a causa di: perdita di appetito, problemi digestivi, difficoltà di masticazione e/o deglutizione?	0: grave riduzione 1: moderata riduzione 2: normale assunzione
B	Perdita di peso durante gli ultimi 3 mesi?	0: riduzione >3kg 1: sconosciuta 2: riduzione fra 1 e 3 kg 3: non perdita di peso
C	Movimento	0: letto o poltrona 1: in grado di alzarsi dal letto/sedia ma senza uscire 2: esce
E	Problemi Neuropsicologici (anamnestico) Se sospetto, rimandare compilazione a dopo invio allo specialista (Neurologo)	0: demenza o depressione severa 1: demenza o depressione moderata/lieve 2: non problemi psicologici
F	Body Mass Index (peso in kg/altezza in m2)	0: BMI <19 1: BMI 19 - 21 2: BMI 21 - 23 3: BMI >23
H	Assume stabilmente più di 3 tipologie di farmaci al giorno?	0: sì 1: no
P	In confronto alle altre persone della stessa età come considera il paziente il suo stato di salute?	0: non buono 0,5: ignoto 1: buono 2: ottimo
	Età	0: >85 1: 80-85 2: <80
	INTERPRETAZIONE DEL PUNTEGGIO TOTALE (0-17)	> 14 PAZIENTE NON A RISCHIO ≤ 14 PAZIENTE A RISCHIO, NECESSARIA VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE GERIATRICA (VGM) COMPLETA

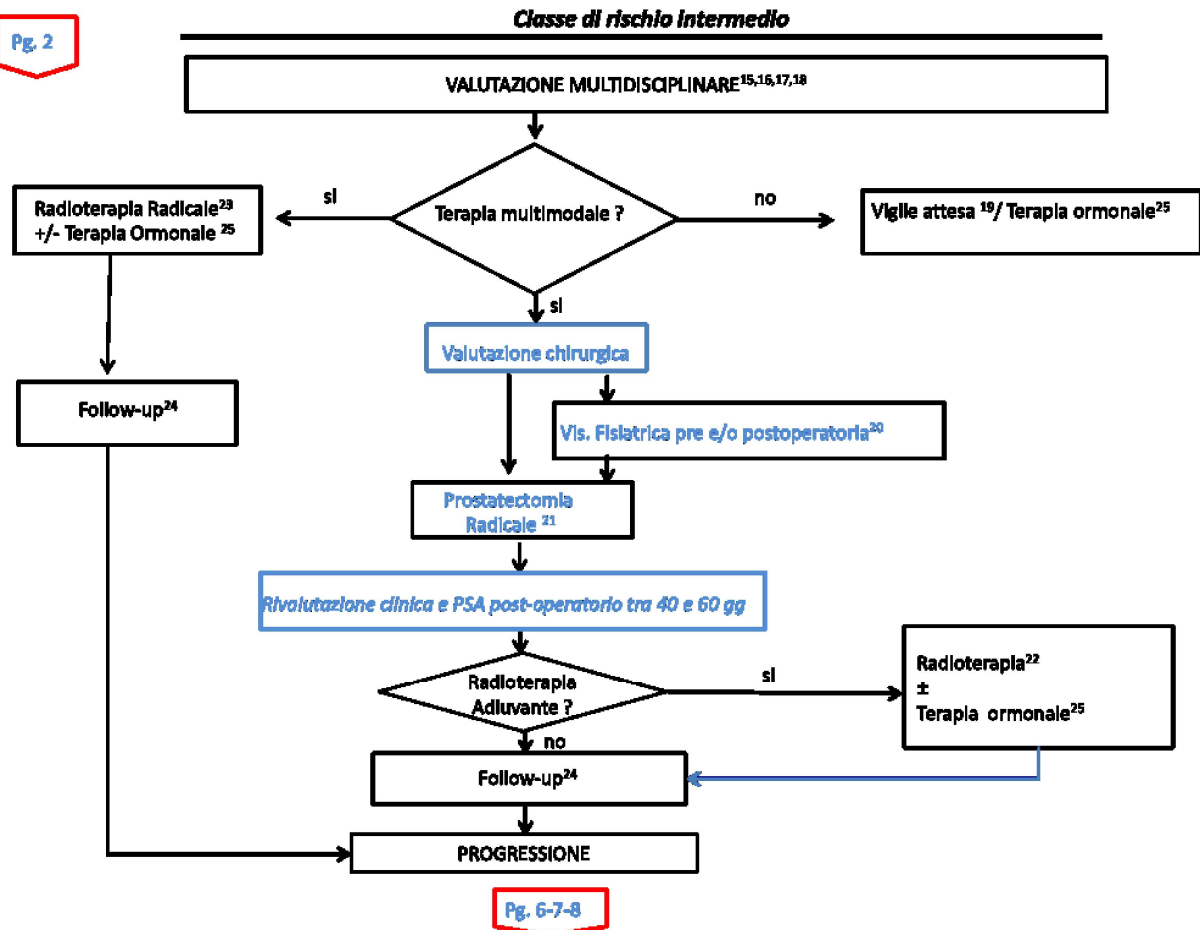
MAPPA 3 – CLASSE DI RISCHIO BASSO

Pg. 2

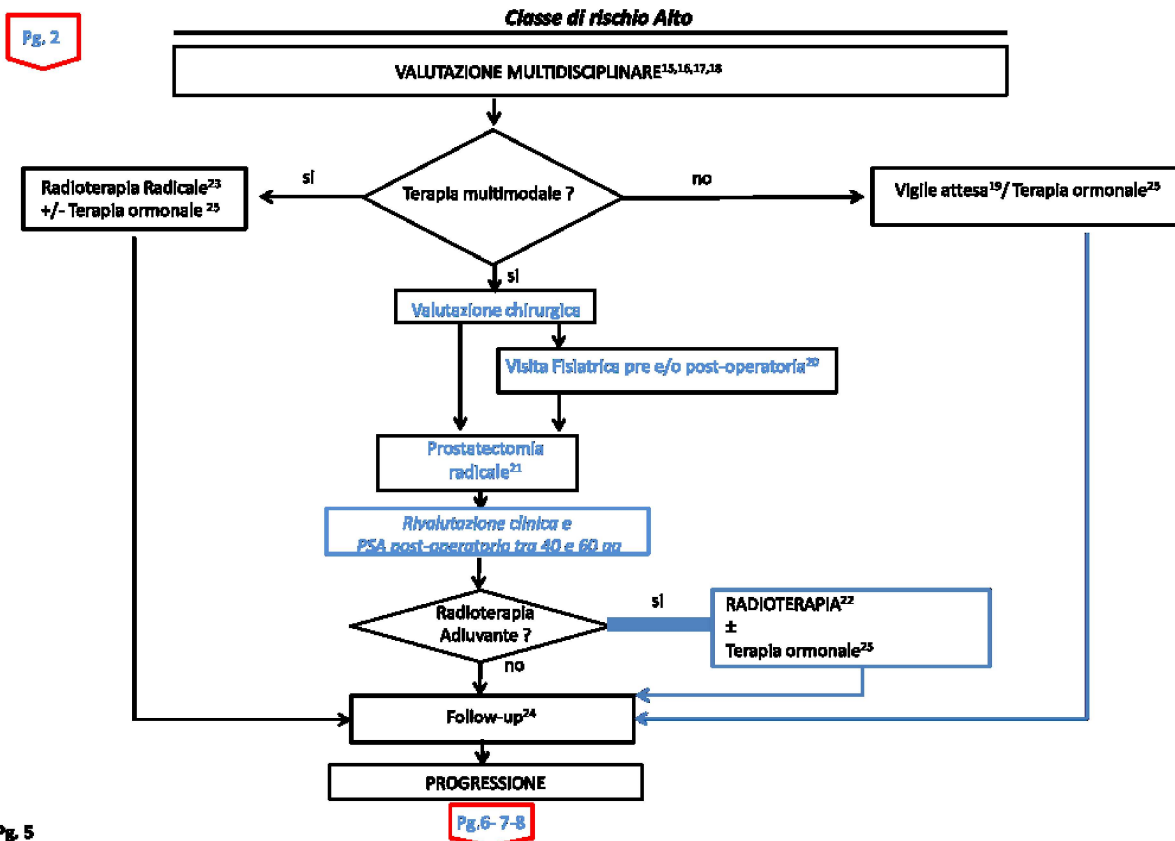


MAPPA 4 – CLASSE DI RISCHIO INTERMEDIO

Pg. 2



MAPPA 5 – CLASSE DI RISCHIO ALTO



NOTA 19. VIGILE ATTESA (VA) - SORVEGLIANZA ATTIVA (SA)

Al fine di ridurre il rischio di un sovra trattamento, è stato elaborato il concetto della “attesa terapeutica”, che prevede attualmente due diverse strategie: vigile attesa o sorveglianza attiva .

Vigile Attesa (VA)

Al momento della diagnosi, nei pazienti con ridotta aspettativa di vita, inclusi in tutte le classi di rischio, non sintomatici, con minore probabilità di morire a causa del carcinoma della prostata rispetto ad altre cause, può oggi essere proposto un atteggiamento attendistico, ritardando il trattamento specifico all’eventuale comparsa dei sintomi. Tale scelta deve essere condivisa con il paziente valutando le eventuali comorbidità, i benefici e i rischi connessi con un eventuale trattamento. La scelta della VA deve essere condivisa con il soggetto, dopo adeguata informazione.

Sorveglianza attiva (SA)

In soggetti con lunga aspettativa di vita e categoria di neoplasia a basso rischio, si può evitare o eventualmente post-porre il trattamento finalizzato ad eradicare il tumore, mantenendoli sotto stretto controllo clinico. Tale controllo impone l’adesione ad un protocollo codificato che includa accertamenti a tempi stabiliti, tra cui la ripetizione della risonanza magnetica e/o delle biopsie. Il trattamento radicale verrà proposto al riscontro di progressione della malattia, secondo i criteri prestabiliti, o qualora il paziente esprima la volontà di uscire dal programma di SA.

La SA dovrebbe essere sempre proposta a soggetti selezionati, con rischio basso di progressione e con aspettativa di vita superiore a 10 anni, dopo completa condivisione dei rischi e benefici con il paziente.

L’inclusione richiede che la diagnosi sia stata preceduta da una RMN e abbia seguito uno schema biottico corretto. Il follow-up prevede la rideterminazione del PSA, il controllo clinico, la biopsia confermatoria o la RMmp.

Ad oggi, il solo rialzo del PSA ed evidenza di progressione di malattia alla RMmp, seppur siano uno strumento utile nel follow-up dei pazienti, non possono sostituire le biopsie di follow-up o porre



indicazione, di per sé, ad un trattamento radicale; la scelta relativa al trattamento radicale deve essere successiva a un counseling col paziente. Nella tabella sotto viene proposto un programma di sorveglianza attiva condiviso dai componenti del GI URO di AOUI (rif. Prot. n. 59565 del 21.09.2022 "Protocollo interno AOUI Verona per la Sorveglianza attiva nel carcinoma prostatico).

Criteri di inclusione	- Malattia a basso rischio: ISUP grade group 1, cT1c o cT2a, PSA < 10 ng/mL e PSA density < 0,15 ng/mL/g. - Malattia a rischio intermedio altamente selezionata: ISUP grade group 2, < 10% di pattern 4, PSA < 10 ng/mL, ≤ cT2a, bassa estensione della malattia all'imaging e alle biopsie che accettino il rischio potenzialmente aumentato di progressione metastatica (incremento di 3 volte rispetto a ISUP grade group 1)
Caratteristiche del Paziente	Aspettativa di vita superiore a 10 anni.
Caratteristiche tumorali	Assenza di: carcinoma duttale predominante (incluso il carcinoma intraduttale puro), carcinoma sarcomatoide, carcinoma a piccole cellule, estensione extraprostatica o invasione linfovaskolare alla biopsia e invasione perineale.
Requisiti minimi di buona qualità diagnostica	- ER condotta da urologo esperto - mpMRI eseguita prima della biopsia prostatica. - Referto imaging mpMRI informativo in merito a: dimensione; precisa localizzazione; rapporti con la pseudo-capsula prostatica e/o vescicole seminali e/o tessuti periprostatici (PI- RADS v2.1.) - Biopsie eseguite con tecnica combinata [sistematiche (12 frustoli) e cognitive/fusion mpMRI- guidate]. - Rapporto isto-patologico completo secondo le linee guida EAU: posizione dei frustoli biotipici; tipo istologico; presenza/assenza di carcinoma intraduttale e/o pattern cribriforme; Gleason score primario e secondario/peggiore (per frustolo biotipico e globale); percentuale di carcinoma di alto grado GS ≥4 (globale); estensione del tumore (in mm o percentuale) per singolo frustolo; se presenti: estensione extraprostatica, invasione delle vescicole seminali, invasione linfovaskolare, invasione peri-neurale; score ISUP globale. - Se esame istologico e/o mpMRI da istituzioni esterne che non rispettino i requisiti minimi di qualità diagnostica, essi dovrebbero preferibilmente essere revisionati presso la nostra AOUI.
Biopsia di conferma	- I Pazienti eleggibili per l'AS dopo biopsia con tecnica combinata non richiedono una biopsia di conferma. - Eseguire mpMRI e biopsia con tecnica combinata se non è stata eseguita alla biopsia diagnostica iniziale. - Eseguire sempre biopsia di conferma entro 6 mesi in caso di inclusione di ISUP grade group 2 - Eseguire sempre biopsia di conferma entro 6 mesi se rilevanti discrepanze tra accertamenti clinici ed esito biotipico iniziale
Analisi molecolare tumorale	Opzionale: può essere utilizzata per confermare la candidabilità dei pazienti all'AS.
Protocollo di AS	
PSA	ogni 6 mesi
ER	ogni 12 mesi
mpMRI	ogni 12 mesi
Biopsie prostatiche	- tecnica combinata (sistematiche e cognitive mpMRI-guidate). - da eseguirsi solo se modificazioni alla mpMRI, all'ER o incremento dei valori di PSA - da eseguirsi indipendentemente da tali fattori in caso di inclusione di ISUP grade group 2
Indicazioni al trattamento attivo	- Distress psicologico e scelta del paziente. - Progressione tumorale: - Riscontro di Gleason Score 4 o 5 alla ripetizione delle biopsie prostatiche. - Estensione neoplastica nel numero di frustoli coinvolti e/o all'interno del singolo frustolo alle biopsie prostatiche.
Conclusione dell'AS	Raggiungimento di un'aspettativa di vita inferiore 10 anni.



NOTA 20. VALUTAZIONE FISIATRICA - TRATTAMENTO FISIATRICO

Programmi di attività fisica che incorporano esercizio aerobico, allenamento di resistenza e programmi di allenamento muscolare del pavimento pelvico possono influenzare positivamente il ritorno alla continenza dopo la prostatectomia radicale.

Il tempo di attesa prima dell'intervento chirurgico può essere utilizzato per l'eseguire esercizi di pre-abilitazione completi basati sull'esercizio come allenamento di resistenza, istruzioni specifiche per i muscoli del pavimento pelvico (esercizi in differenti posizioni, come la supina, sitting, standing e squatting) e vengono incoraggiati a praticarli anche prima di attività che possono indurre perdita di urina, come la tosse, sollevare carichi pesanti, starnutire e programmi di allenamento fisico.

Nella gestione nelle prime settimane post prostatectomia si consiglia:

- Trattamento non intensivo
- Counselling per esercizi semplici da eseguire a domicilio
- Minzioni regolari 4-5 volte al giorno anche in grave incontinenza
- Diario minzionale (orari, misurazione delle minzioni e pesatura del pannolino 3 volte al giorno)
- Questionario ICI Q SF
- Counselling per la scelta del presidio più compliant al soggetto.

Visita Fisiatrice:

- Dopo 2- 3 mesi dall'intervento in caso di persistenza di incontinenza anche considerando la percezione del soggetto, ed in assenza di un trend di miglioramento
- Se entro 6 mesi non vi fosse un trend di miglioramento
- Qualsiasi grado di incontinenza a 9-12 mesi dall'intervento.

Le PFME (Esercizi Muscolari del pavimento pelvico) sono in grado di migliorare la forza e la resistenza dei muscoli striati del pavimento pelvico in seguito a contrazioni ripetute, incentrati sul complesso muscolare dell'uretra SUE e del pavimento pelvico anteriore (Elevatore dell'ano, pubo-rettale e bulbo-cavernoso) che facilita l'occlusione dell'uretra media richiesta per la continenza. Non vi sono, in letteratura, espliciti chiarimenti sul numero di esercizi da eseguire (si consiglia una serie di 10 ripetizioni per 60-80 contrazioni al dì). I pazienti necessitano della guida di un terapeuta professionista per imparare ad isolare correttamente e contrarre in maniera specifica i muscoli del pavimento pelvico. Inoltre, la guida e l'incoraggiamento del terapeuta incrementa l'aderenza del paziente al trattamento, portandolo ad una maggiore persistenza nel lungo periodo.

Il PFME è ampiamente applicabile a tutti i pazienti, sicuro, e cost-effective.

I benefici maggiori sono stati raggiunti nell'incremento della forza corporea, quantità di massa grassa corporea e funzione metabolica, salute mentale, pressione arteriosa e fitness cardiovascolare e fatica. Si è riscontrato un impatto minore sulla QoL cancro-correlata, la massa magra corporea e la salute fisica generale. L'ecografia trans-perineale è un metodo non invasivo e convalidato per la visualizzazione dell'azione della muscolatura del pavimento pelvico, fornendo un biofeedback visivo in tempo reale al paziente durante l'istruzione e l'allenamento specifico dei muscoli del pavimento pelvico.

L'utilizzo di elettrostimolazione (ES) trae le sue indicazioni:

- Per supporto alla FKT laddove si evincano difficoltà nell'apprendimento o nell'esecuzione della FKT stessa
- In soggetti in cui ci sia una difficoltà ad ottenere una corretta contrazione del pavimento pelvico in senso di forza, endurance e dello schema di movimento inward-lift
- Utilizzo domiciliare dopo addestramento all'uso.

Sospensione trattamento riabilitativo:

- Il soggetto è in grado di eseguire gli esercizi appresi e trattamento con ES
- Dopo follow-up con esiti soddisfacenti
- Proposta chirurgica per non miglioramento clinico.



NOTA 21. PROSTATECTOMIA RADICALE

Con il termine di prostatectomia radicale (PR) si intende la rimozione chirurgica completa della prostata e delle vescicole seminali, comprensiva del tessuto circostante sufficiente ad ottenere margini chirurgici negativi. La continuità della via urinaria viene ripristinata con il confezionamento di una anastomosi vescico-uretrale. La PR rappresenta il gold standard del trattamento della neoplasia della prostata localizzata, in pazienti con aspettativa di vita superiore a 10 anni. Nei pazienti a rischio intermedio ed elevato, secondo i criteri di D'Amico et al. (vedi anche Linee Guida EAU), alla PR si aggiunge anche la linfadenectomia (LAD) pelvica bilaterale, che dovrebbe essere sempre estesa. Vista la percentuale relativamente bassa di positività linfonodale nei pazienti a rischio intermedio, e le possibili complicanze legate alla linfadenectomia, potrebbe essere indicato stratificare tale categoria di pazienti con l'ausilio di nomogrammi utili a predire la probabilità di metastasi linfonodale. Utilizzando tali nomogrammi, la LAD trova indicazione quando tale probabilità raggiunge/supera una soglia predefinita, variabile in base allo strumento predittivo utilizzato, ma generalmente compresa tra il 2-7%.

Gli obiettivi principali della PR, indipendentemente dall'approccio chirurgico utilizzato, sono l'eradicazione del tumore, la preservazione della continenza urinaria e, possibilmente, della potenza sessuale.

L'intervento può essere eseguito con tecnica "aperta", oppure con tecniche "mini-invasive", laparoscopica o robot-assistita. Esiste un solo studio randomizzato che ha confrontato l'approccio open con quello robotico, rilevando differenze significative nel decorso post-operatorio, non nei risultati funzionali; la principale osservazione mossa a tale studio rimarcava come il chirurgo del braccio open avesse una esperienza significativamente superiore a quella del chirurgo robotico. Diverse metaanalisi di dati retrospettivi hanno invece riportato come la tecnica robotica offra anche vantaggi funzionali, a parità di esiti oncologici. Attualmente, la procedura robot-assistita rappresenta l'opzione chirurgica di scelta in accordo all'opinione degli esperti.

In AOUI l'intervento viene svolto in via esclusiva tramite l'approccio mini-invasivo robotico, con piattaforma Intuitive Da Vinci Xi con doppia consolle. La LAD viene svolta in tutti i casi con sospetto clinico in base a nomogrammi. L'intervento viene svolto con approccio nerve-sparing in tutti i casi in cui sia oncologicamente possibile. Non vengono posizionati drenaggi addominali nella maggior parte dei pazienti; il catetere vescicale viene rimosso dopo la dimissione, senza controlli radiologici. E' in corso uno studio comparativo (COMPAR-P) per valutare i risultati della procedura di prostatectomia svolta con le nuove piattaforme robotiche disponibili ora sul mercato.

Riabilitazione Sessuale Post PR

Nonostante i continui miglioramenti nell'approccio anatomico chirurgico della tecnica PR, la disfunzione erettile (DE) rappresenta ancora la complicanza più frequente dopo PR, con una incidenza che varia dal 25 al 90% e in grado di impattare significativamente sulla qualità di vita e di relazione del paziente. L'eziologia della DE dopo PR è multifattoriale. La riabilitazione sessuale è indicata nei pazienti interessati a mantenere una adeguata attività sessuale e non trova indicazione in soggetti sottoposti a ormonoterapia che non siano adeguatamente informati. Un counseling dedicato, sia del paziente che della partner, costituisce un ottimo punto di partenza per ottenere risultati più soddisfacenti.

La riabilitazione sessuale deve inoltre essere messa in atto precocemente nel paziente prostatectomizzato, così da prevenire i processi fibrotici involutivi e aumentare le probabilità di recupero dell'erezione. Il recupero precoce della funzione sessuale incide positivamente anche sul recupero della continenza urinaria. Nei pazienti giovani sottoposti a PR gli inibitori delle 5 fosfodiesterasi a pieno dosaggio rappresentano i farmaci orali di prima scelta in quanto richiedono l'integrità nervosa per il rilascio dell'ossido nitrico dalle terminazioni nervose autonome. Generalmente è opportuno iniziare il trattamento farmacologico entro un mese dall'intervento chirurgico. In presenza di pazienti che non hanno risposto alla terapia orale dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento è certamente utile passare alla somministrazione di prostaglandine con le modalità riportate di seguito. La iniezione intracavernosa o intrauretrale di prostaglandine rappresenta la terapia di scelta nei soggetti sottoposti a PR senza risparmio delle fibre nervose.

Le prostaglandine infatti per funzionare non richiedono l'integrità nervosa per indurre l'erezione; tuttavia hanno come limite la scarsa accettabilità da parte del paziente, motivo per cui è necessario



che l'urologo fornisca all'inizio del trattamento un'adeguata informazione sulle tecniche di somministrazione del farmaco e preveda poi uno stretto regime di controllo. Per quel che riguarda il vacuum-device, questo può essere proposto a scopo riabilitativo: induce una ossigenazione forzata passiva del pene e un effetto di stretching sul pene che sembra ridurre il suo accorciamento dopo l'intervento.

La disfunzione sessuale è frequentemente associata alla depressione ed è spesso aggravata da un trattamento antidepressivo che incide negativamente sul recupero della continenza urinaria.

È possibile stimare l'entità della DE nei pazienti sottoposti a PR analizzando diversi fattori di rischio e suddividendoli in:

- fattori pre-intervento (funzione erettile pre-intervento, desiderio sessuale, età del paziente, patologie concomitanti)
- fattori intra-operatori (preservazione dei fasci vascolo-nervosi, esperienza dell'operatore, tecnica chirurgica adoperata)
- fattori post-intervento (motivazione del paziente al recupero della funzione erettile, collaborazione della partner, qualità della riabilitazione).

È fondamentale valutare la funzione erettile del paziente prima dell'intervento chirurgico, mediante la somministrazione di questionari validati come i seguenti:

- IIEF (International Index of Erectile Function) Rosen RC, Riley A., G. Wagner, Osterhol IH, J. Kirkpatrick, Mishra A., 1997.
- Inventario self-report di 15 item, standardizzato e validato in più di 50 trials clinici, fornisce una valutazione clinica (pre-post trattamento) del funzionamento sessuale attraverso cinque aree: 1. erettile function (funzionalità erettile); 2. orgasmic function (orgasmo); 3. sexual desire (desiderio sessuale); 4. sexual satisfaction (soddisfazione dei rapporti sessuali); 5. overall satisfaction (benessere generale). Il test ha dimostrato adeguata validità di costrutto e tutti e 5 i domini hanno dimostrato alto grado di specificità e sensibilità per gli effetti del trattamento.
- BSFI-W (Brief Sexual Function Inventory) JE Taylor; Rosen RC; Leiblum SR., 2004. È uno strumento di screening breve e discreto per la funzione sessuale valutata in 7 domini: pensieri/desiderio sessuale, eccitazione/lubrificazione, frequenza del rapporto sessuale, recettività, piacere/orgasmo, soddisfazione del rapporto, problemi sessuali.

In AOUI per tutti i pazienti sottoposti a prostatectomia viene indicato un programma riabilitativo con terapia farmacologica orale e vacuum device; a tutti i pazienti viene prenotata alla dimissione una rivalutazione andrologica presso l'ambulatorio dedicato afferente alla UCO Urologia.

NOTA 22. RADIOTERAPIA ADIUVANTE – SALVATAGGIO PRECOCE

È indicata per i pazienti con caratteristiche patologiche sfavorevoli (invasione delle vescichette seminali, estensione extra-capsulare e margini positivi) valutando con il paziente i relativi rischi e benefici. Anche se la RT adiuvante è una pratica consolidata, nell'ultimo decennio è andata affermandosi nella pratica clinica la tendenza a sostituire il trattamento adiuvante immediato con il trattamento di salvataggio precoce, specialmente nei pazienti a minor rischio di recidiva, per consentire il miglior recupero della continenza e soprattutto per evitare l'over treatment di pazienti probabilmente guariti. Tre studi prospettici randomizzati di fase III: TROG 08.03/ANZUP RAVES, RADICALS e GETUG AFU 17 e la loro metanalisi ARTISTIC supportano con una raccomandazione clinica "positiva" l'irradiazione della loggia prostatica differita alla risalita del PSA dal valore del nadir postoperatorio azzerato o pressoché tale (comunque <0,2 ng/ml) come alternativa al trattamento radioterapico postoperatorio immediato (adiuvante) nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale con stadio patologico pT3 pN0 e/o con margini positivi.

Le dosi di radioterapia raccomandate sono comprese fra 66-70 Gy con frazionamento convenzionale o ipofrazionamento moderato della dose 65 Gy in 26 frazioni, con tecniche di delivery ad intensità modulata. Trattamenti con frazionamento spinto devono essere eseguiti rigorosamente all'interno di studi clinici.



NOTA 23. RADIOTERAPIA ESCLUSIVA RADICALE

a. Radioterapia a fasci esterni

La radioterapia con fasci esterni (EBRT External Beam Radiation Therapy) con programmi di dose-escalation rappresenta un'alternativa terapeutica alla chirurgia, con finalità curative in tutte le classi di rischio. Per poter somministrare dosi elevate e risparmiare i tessuti sani circostanti la terapia radiante dove avvalersi delle nuove tecniche di delivery. I trattamenti modulati IMRT/VMAT (Intensity Modulated Radiotherapy, Volumetric Modulated Arc Therapy) e Tomotherapy associati a tecniche di IGRT (Image Guided Radiation Therapy) sono attualmente lo standard nel trattamento del carcinoma della prostata localizzato. Il trattamento radiante può essere eseguito con schedule di ipofrazionamento moderato (H-RT) della dose (frazione tra 2.4 Gy e 3.4 Gy), che rappresenta il nuovo standard terapeutico o con schedule di ipofrazionamento spinto (SBRT – SABR) della dose (frazione > di 5 Gy). In questo ultimo caso si consiglia l'uso di dispositivi per migliorare l'accuratezza dei trattamenti come reperi fiduciali radio-opachi intraprostatici, transponder elettromagnetici intraprostatici o allocati in catetere vescicale, imaging di alta definizione (RMN a bordo o sistemi di intelligenza artificiale per metodiche di adapy online) abbinati a dispositivi di protezione come distanziatori rettali per ridurre il rischio di tossicità.

Al di fuori di protocolli di ricerca, secondo le recenti linee guida americane, l'ipofrazionamento spinto dovrebbe essere limitato ai pazienti con neoplasia a rischio basso e intermedio e la dose totale non dovrebbe superare 36.25 Gy totali in 5 frazioni (7.25 Gy/frazione). Il volume di interesse oncologico (VOI) varia in base alla classe di rischio andando dal trattamento della sola prostata +/- le vescichette seminali nella malattia a basso ed intermedio rischio, sino all'irradiazione dei linfonodi pelvici nella malattia ad alto rischio. Nel carcinoma della prostata ad alto rischio e rischio intermedio sfavorevole l'aggiunta di ADT (Androgen Deprivation Therapy) con intento concomitante ed adiuvante alla radioterapia migliora la Overall Survival (OS) rispetto alla sola radioterapia. La durata varia in base alla classe di rischio: short course (6 mesi) nel rischio intermedio e long course (18 a 24 mesi complessivi) nell'alto rischio. Nella malattia a rischio intermedio-sfavorevole rimane il dubbio sui benefici clinici in associazione a trattamenti con ipofrazionamento spinto. Nella malattia oligometastatica sincrona a basso volume (secondo criteri Chaarted) vi è l'indicazione a trattare il primitivo con radioterapia esclusiva (con schedula ipofrazionata o spinta con delivery settimanale) associata a terapia ormonale con LHRH analoghi, con la possibilità in casi selezionati (numero e sede) di irradiare anche le sedi di metastasi.

b. Brachiterapia

Questo tipo di terapia, eseguita da sola, è indicata solo in pazienti con malattia a basso rischio e viene praticata con impianti permanenti a basso dose-rate (LDR) con Iodio-125 o Palladio-103. In pazienti con malattia a rischio intermedio, la brachiterapia può essere utilizzata come integrazione della RT esterna. La brachiterapia ad alto dose-rate può essere utilizzata in combinazione con la RT esterna in pazienti con malattia ad alto rischio. Pazienti con volumetria prostatica inadeguata, sintomi di ostruzione vescicale o pregressa resezione transuretrale (TURP) presentano maggiori difficoltà d'impianto e possono più facilmente andare incontro a complicanze. Per ridurre la volumetria prostatica entro limiti accettabili, si può ricorrere alla deprivazione androgenica neoadiuvante. È sempre necessaria l'effettuazione della dosimetria post-impianto per valutarne la qualità.

NOTA 24. FOLLOW-UP per MALATTIA LOCALIZZATA

Dopo chirurgia radicale, il valore di PSA deve risultare indosabile (valore <0,2 ng/ml). L'emivita del PSA (circa 3 giorni) suggerisce che la prima valutazione del PSA postoperatorio possa essere effettuata a distanza tra 30 e 90 giorni dall'intervento. È suggerito che le successive determinazioni di PSA vengano eseguite preferibilmente a 3, 6 e 12 mesi, e successivamente ogni 6 mesi fino a 3 anni, e poi annualmente. Questi intervalli possono essere modificati in presenza di parametri istopatologici sfavorevoli e/o in rapporto alle esigenze cliniche (v. Tabella 4). Il programma di follow-up può essere condiviso con il Medico di Medicina Generale e/o alternando visite ambulatoriali con contatti telefonici per la verifica a distanza della sintomatologia clinica e degli esami di controllo (telemedicina), previo ottenimento di consenso da parte del paziente. In presenza di valori di PSA dosabili è necessaria rivalutazione del paziente per restaging o indicazione terapeutica. Qualora il PSA sia indosabile la sua risalita a valori > 0,2 ng/ml, confermati a un successivo prelievo eseguito a 4 settimane di distanza, definisce la recidiva biochimica di



malattia dopo PR che impone la ristadiatione del paziente con eventuale successiva discussione multidisciplinare. Il monitoraggio del PSA nel tempo può aiutare a discriminare fra incrementi spuri e incrementi legati alla ripresa di malattia. Livelli minimi di PSA < 0,2 ng/ml pressoché stabili nel tempo, possono essere dovuti alla produzione del PSA da parte di tessuto prostatico sano residuo o di tessuto extraprostatico. La cinetica del PSA (PSADT) e tempo intercorso tra intervento e comparsa della ripresa biochimica di malattia unita al Gleason Score e Grading Group sec. ISUP/WHO 2016 e al pT del tumore primitivo, consentono di differenziare le diverse situazioni cliniche, ripresa di malattia locale o malattia a distanza.

Vari studi hanno dimostrato come si possono identificare in base a questi parametri due gruppi distinti di pazienti con PSA relapse dopo PR:

- pazienti ad alto rischio di mortalità cancro specifica: PSA-DT <3 mesi, interessamento delle vescichette seminali (pT3b), Gleason score 8-10 e Gruppo Grade ≥4 o tempo alla recidiva biochimica inferiore a 3 anni dalla PR
- pazienti a basso rischio di mortalità cancro specifica: PSA-DT >12 mesi, malattia organo confinata (pT3a), Gleason score 6 e Gruppo Grade 1 o tempo alla recidiva biochimica oltre i 3 anni dalla PR.

In caso di ripresa biochimica di malattia, è indicata l'esecuzione di indagini radiologiche allo scopo di identificare la presenza di una recidiva di malattia loco-regionale o a distanza.

È proponibile modulare l'esecuzione degli esami strumentali (TAC, RM, scintigrafia ossea, PET/CT o PET/RM) sulla base dei livelli di PSA e delle opzioni terapeutiche disponibili, alla luce della verosimile sede di ripresa di malattia.

In particolare, in merito alla PET/CT o PET/RM si consiglia quanto segue:

- in caso di rialzo del PSA > 0,2 ng/ml (almeno 2 rilevazioni) ma < 1,0 ng/ml è consigliata la esecuzione della PET/CT o PET/RM con 18F/68Ga-PSMA,
- in caso di rialzo del PSA compreso tra 1,0 e 2,0 ng/ml è consigliata la esecuzione della PET/CT o PET/RM con 18F/68Ga-PSMA (in caso di mancata disponibilità di 18F/68Ga-PSMA è possibile alternativamente eseguire una PET/CT o PET/RM con 18F-Colina, considerando anche la cinetica del PSA, utile discussione con lo specialista in medicina nucleare),
- in caso di rialzo del PSA maggiore di 2,0 ng/ml è consigliata la esecuzione della PET/CT o PET/RM con 18F/68Ga-PSMA o con 11C/18F-Colina, in base alla disponibilità.

Tabella 4. FOLLOW-UP per pazienti con malattia localizzata, in assenza di terapia (Linee guida AIOM 2021)

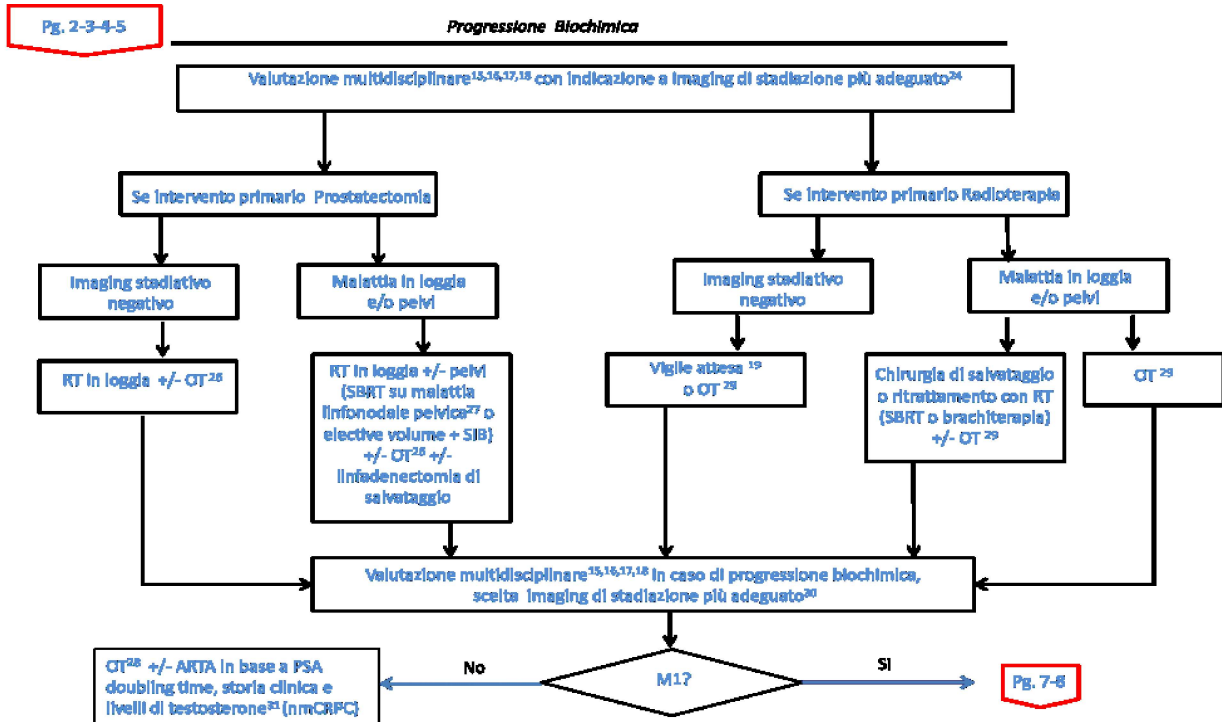
Procedura	Indicazioni
Esplorazione rettale	Ogni 6 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, poi una volta all'anno. In particolare da eseguire nel dubbio di recidiva locale.
Esami bioumorali (dosaggio PSA)	Il dosaggio del PSA dovrebbe essere ripetuto ogni 6 mesi fino al quinto anno, poi ogni anno. In caso di controllo post-chirurgico, è necessaria una prima valutazione del PSA dopo quattro-otto settimane, per la definizione della recidiva biochimica.
Monitoraggio e gestione delle complicanze	Nel corso del follow up dovrebbe essere eseguito il monitoraggio clinico degli effetti collaterali, specie quelli tardivi, correlati sia al trattamento locale, chirurgico e radioterapico, che sovente compaiono dopo circa 6 mesi dal trattamento (proctite, cistiti ricorrenti, stenosi uretrale, incontinenza urinaria, impotenza), sia al trattamento medico (sindrome metabolica, patologie cardiovascolari, oltre a osteoporosi, anemia, fatigue). Consigliata l'esecuzione di visita urologica e/o radioterapica, oltre alla visita oncologica, in pazienti che abbiano presentato complicanze precoci legate ai trattamenti locali.
Procedure strumentali	In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami sono sconsigliati: scintigrafia ossea, radiografia del torace; ecografia addominale. Nei pazienti che presentino un incremento dei valori di PSA, può trovare invece indicazione la PET con 11C (per valori di PSA ≥ 1 ng/ml) ovvero preferibile, la PET con PSMA marcato (per valori di PSA anche sensibilmente più bassi: purché > 0.20 ng/ml). La eventuale ripetizione di questi esami a distanza di tempo è sempre determinata dal comportamento del PSA e da considerazioni di tipo clinico
Dopo i primi 5 anni	Il paziente può eseguire i controlli richiesti presso il proprio medico curante; ogni centro dovrebbe definire le modalità più consone di rientro nel circuito specialistico in caso di sospetta o accertata ripresa di malattia

NOTA 25. TERAPIA ORMONALE (DEPRIVAZIONE ANDROGENICA)

Il trattamento con LH-RH analoghi o antagonisti è indicato con intento concomitante ed adiuvante alla radioterapia esclusiva nei pazienti a rischio intermedio sfavorevole ed alto (nota 23), come unico trattamento nei pazienti a rischio intermedio/alto non candidabili a prostatectomia o radioterapia radicale, nei pazienti operati in ripresa biochimica di malattia o con PSA post operatorio dosabile e nei pazienti pN1.

Prima di iniziare un trattamento ormonale è necessario procedere ad una valutazione complessiva del paziente (in particolare età, comorbidità) e dello stato di salute dell'osso (osteoporosi etc), al fine di mettere in atto tutte le misure preventive (counseling, stile di vita, trattamenti, etc), necessari a mantenere una adeguata qualità di vita del paziente durante la terapia ormonale, in ogni fase di malattia.

MAPPA 6 – PROGRESSIONE BIOCHIMICA



NOTA 26. RT di SALVATAGGIO per RECIDIVA BIOCHIMICA dopo PROSTATECTOMIA RADICALE

Il paziente sottoposto a PR con PSA non azzerato o con due incrementi successivi del PSA >0,2 ng/ml, è candidato ad un trattamento con RT di salvataggio. Il paziente sottoposto a PR con ripresa del PSA con almeno un valore >0,2 ng/ml oppure tre valori consecutivi >0,1 ng/ml è candidato ad un trattamento con RT di salvataggio, con o senza ristadiatione radiologica.

Le dosi di radioterapia raccomandate sono comprese fra 66-72Gy con frazionamento convenzionale o ipofrazionamento moderato della dose 65Gy in 26 frazioni, con tecniche di delivery ad intensità modulata. Trattamenti con frazionamento spinto devono essere eseguiti rigorosamente all'interno di studi clinici. Per ottimizzare le dosi e i volumi di trattamento con eventuale sovradosaggio concomitante o sequenziale sulla sede di recidiva macroscopica di malattia, si suggerisce una stadiazione locale di malattia con mpRM (risonanza magnetica multiparametrica) o PET/CT.

Due studi prospettici randomizzati di fase III (SPOORT - GETUG-AFU 16) hanno riportato benefici in termini di sopravvivenza libera da ripresa biochimica di malattia con l'aggiunta della terapia ormonale short-course (6 mesi). Prima di iniziare un trattamento ormonale è necessario procedere ad una valutazione complessiva del paziente (in particolare età, comorbidità) e dello stato di salute dell'osso (osteoporosi etc), al fine di mettere in atto tutte le misure preventive (counseling, stile di vita, trattamenti, etc), necessari a mantenere una adeguata qualità di vita del paziente durante la terapia ormonale, in ogni fase di malattia.

Nei pazienti con PSA postoperatorio $\geq 0,5$ mg si consiglia un trattamento ormonale long-course (24 mesi). Rimane ancora da chiarire il ruolo dell'irradiazione del volume linfonodale pelvico in questo setting di pazienti. Lo studio SPPORT ha dimostrato un vantaggio in termini biochimici di malattia con l'associazione ADT short course ed estensione dei volumi di trattamento ai linfonodi pelvici nei pazienti in ripresa biochimica di malattia, tuttavia in attesa dei dati sugli outcome di sopravvivenza, l'irradiazione del drenaggio linfonodale pelvico andrebbe riservato ai pazienti pN+.

NOTA 27. RADIOTERAPIA per RIPRESA di MALATTIA LINFONODALE PELVICA

In presenza di ripresa di malattia linfonodale pelvica dopo trattamento chirurgico o radioterapico sul primitivo, identificate con imaging di nuova generazione (PET con PSMA o Colina radiomarcato), vi

è l'indicazione ad un trattamento ablativo su tutte le sedi di ripresa di malattia con l'intento di posticipare l'avvio della ADT.

Il trattamento può essere eseguito con una tecnica IMRT-SIB (simultaneous integrated boost) che comprende l'irradiazione precauzionale sul drenaggio pelvico e sovra-dosaggio concomitante sui linfonodi positivi a dosi ablative. Alternativa nei centri ad elevata tecnologia ed esperienza con frazionamenti stereotassici ablativi solo sulle sedi di malattia positive alla PET.

Gli schemi di frazionamento utilizzati sono molto variabili e vanno da trattamenti stereotassici in singola dose di 15-20 Gy, 30 Gy in tre frazioni e 30-50 Gy in 5 frazioni, sempre con tecnica ad intensità modulata.

Alcuni studi hanno evidenziato una PFS locale migliore con una dose effettiva biologica (BED)>100 Gy, utilizzando un valore α/β di 3 Gy.

NOTA 28. TERAPIA ORMONALE per RIPRESA BIOCHIMICA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE

Attualmente non sono disponibili studi prospettici randomizzati che dimostrino l'efficacia della terapia ormono-soppressiva precoce in caso di PSA-relapse dopo PR. Dai dati disponibili in letteratura, estremamente disomogenei tra di loro, si può desumere che il momento di inizio del trattamento con LH-RH analogo, in caso di solo incremento del PSA senza lesioni ossee o in altri organi distanti, è controverso.

Il timing della terapia ormono-soppressiva va pertanto deciso in accordo con il paziente alla luce dei parametri anatomico-patologici, cinetica del PSA, comorbidità, preoccupazione del paziente.

Il trattamento ormono-soppressivo di riferimento è quello con l'LH-RH analogo. Gli LH-RH analoghi possono essere somministrati in formulazioni depot mensili, trimestrali o semestrali. La castrazione chirurgica è una opzione attualmente proponibile in limitati casi selezionati dove si può prevedere una scarsa compliance ai trattamenti farmacologici.

Il trattamento con LH-RH analogo deve portare a una riduzione persistente del Testosterone al di sotto del limite di castrazione. Il limite di castrazione è stato definito anni fa come un valore di testosteronemia <50 ng/ml (1,7 nmol/L).

L' introduzione di metodi più accurati del dosaggio del testosterone hanno fatto attualmente abbassare il suo livello per la "castrazione farmacologica" a 20 ng/ml (1 nmol/L). La soppressione del testosterone a livelli "di castrazione" determina effetti collaterali a carico del sistema cardiovascolare, del sistema nervoso centrale e del metabolismo osseo.

Numerosi studi hanno dimostrato l'incremento della demineralizzazione ossea, con conseguente aumento del rischio di osteoporosi e fratture ossee, per trattamenti di deprivazione androgenica prolungati >2 anni.

In considerazione di tale rischio è opportuno un monitoraggio periodico dei pazienti in terapia androgeno soppressiva con densitometria e, ove indicato, un adeguato trattamento con vitamina D e Calcio, nonché un adeguato counseling del paziente che porti a eliminare i fattori di rischio (es: fumo di sigaretta), la riduzione del peso corporeo e l'aumento dell'esercizio fisico.

In soggetti di età superiore a 50 anni, sottoposti a deprivazione androgenica con osteoporosi o a rischio di fratture ossee è indicata (Nota AIFA 79) la terapia con Bisfosfonati (Alendronato, Risendronato o Acido Zoledronico) annuale. In pazienti selezionati tali farmaci possono essere sostituiti con Denosumab soprattutto in caso di insufficienza renale.

La Terapia Ormonale Intermittente (Intermittent Androgen Deprivation - IAD) prevede l'utilizzo intermittente degli LH-RH analoghi alternando periodi di trattamenti (periodo "on") a periodi di interruzione del trattamento (periodo "off"). Il vantaggio di questo schema terapeutico sarebbe quello di garantire un trattamento adeguato della neoplasia migliorando la qualità della vita e riducendo gli effetti collaterali sull'osso ed il sistema cardiovascolare.

L' utilizzo della terapia ormonale intermittente, seppure la sua efficacia non sia ancora pienamente confermata in Trial prospettici, è attualmente molto diffuso ed incluso negli standard terapeutici delle principali Linee Guida. Il trattamento ormonale con antiandrogeni puri (Bicalutamide 150



mg/die) nei pazienti con PSA relapse e assenza di metastasi (M0) non ha dato dimostrazione di impatto sulla sopravvivenza e attualmente non viene più raccomandato.

In sintesi, in base ai dati attualmente disponibili in letteratura, il beneficio della terapia ormono-soppressiva precoce nei pazienti con sola ripresa biochimica di malattia, in assenza di metastasi a distanza, rimane non provato.

La terapia androgeno soppressiva andrebbe comunque iniziata nei pazienti ad alto rischio di progressione di malattia: PSA-DT <6-12 mesi, Gleason score e Grading Group elevati (es. Gleason 8-10, Gruppo Grade 4-5) e lunga aspettanza di vita.

Nei restanti pazienti la scelta di iniziare una terapia ormonale andrebbe discussa in ambito multidisciplinare e con il paziente, valutando il rapporto costo-beneficio per ogni singolo soggetto (effetti indesiderati ed impatto sulla qualità della vita, vs possibile miglioramento della sopravvivenza cancro specifica).

NOTA 29. TERAPIA ORMONALE DOPO RADIOTERAPIA con INTENTO RADICALE

La recidiva biochimica, in presenza di prostata in sede, è definita dall'aumento del PSA ≥ 2 ng/ml rispetto al nadir raggiunto dopo il completamento della RT.

Il trattamento di salvataggio dipende dal quadro clinico di ripresa di malattia. In caso di riscontro mediante imaging di nuova generazione (NGI) di malattia oligorricorrente metacrona vi è la possibilità di eseguire un trattamento ablativo (SBRT -SABR) diretto su tutte le sedi di malattia.

Il trattamento ormonale dovrebbe essere riservato solo a pazienti con ripresa plurimetastatica di malattia.

Per quanto riguarda una ripresa solo locale di malattia deve essere preso in considerazione come prima opzione il trattamento con LHRH analogo. In alternativa può essere utilizzato un ritrattamento con radioterapia o brachiterapia di salvataggio, ma solo in casi selezionati e dopo discussione multidisciplinare.

NOTA 30. RISTADIAZIONE e FOLLOW-UP per RECIDIVA BIOCHIMICA

Nei pazienti con malattia ormono-sensibile, si fa riferimento alla nota 24. Nei pazienti con malattia resistente alla castrazione, definiti M0 in base alla diagnostica per immagini convenzionale (TC e scintigrafia ossea), la PET con 18F/68Ga-PSMA può essere presa in considerazione, in special modo nei pazienti a maggior rischio di metastasi a distanza (PSAdt <10 mesi). Il follow-up può avvalersi di valutazioni in telemedicina alternate a visite, previo consenso del paziente.

NOTA 31. TERAPIA MEDICA per PAZIENTI con MALATTIA NON METASTATICA RESISTENTE alla CASTRAZIONE

Nei pazienti con progressione biochimica (PSA almeno 2 ng/ml) in corso di deprivazione androgenica e adeguata soppressione dei livelli di Testosterone circolante (non-metastatic castration resistant prostate cancer-nmCRPC), in presenza di fattori prognostici sfavorevoli per precoce comparsa di metastasi (PSA doubling time inferiore a 10 mesi) è indicata l'aggiunta di trattamento farmacologico con anti-androgeni orali di terza generazione o Androgen Receptor-Targeted Agents (ARTA): apalutamide, enzalutamide o darolutamide, somministrati fino alla comparsa di progressione radiologica. Non esistono al momento criteri decisionali specifici per la scelta fra questi tre farmaci.

Considerata la mediana di trattamento negli studi clinici superiore a due anni, è fortemente raccomandato sottoporre i pazienti a valutazione osteometabolica e a terapia antirassorbitiva preventiva (bisfosfonati o denosumab, Nota AIFA 79), nonché a monitoraggio delle eventuali comorbidità cardiovascolari (rischio di sindrome metabolica), e programma educativo (sospensione dal fumo, adeguata alimentazione, attività fisica quotidiana) (v. Tabella 5)



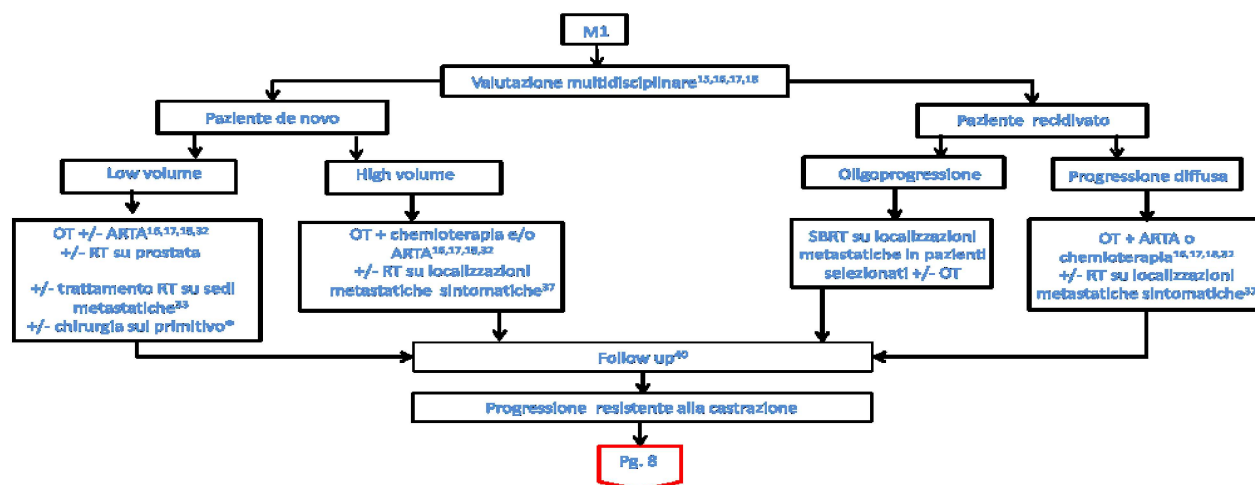
Tabella 5. Rivalutazione clinico-strumentale per pazienti in terapia oncologica

A. Pazienti con malattia localizzata o recidiva biochimica, in terapia di deprivazione androgenica +/- ARTA		
VALUTAZIONI		VALUTAZIONI AGGIUNTIVE
- PSA e testosteronemia ogni 3-6 mesi - visita ogni 6-12 mesi (3 mesi se in terapia con ARTA) - Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo (calcio, fosfato, PTH, vitamina D) ogni 6-12 mesi. - PET/CT con PSMA o colina in base a sintomi ed evoluzione PSA. Il tipo di tracciante va possibilmente condiviso all'interno del gruppo multidisciplinare in relazione anche alla disponibilità locale. L'utilizzo di imaging convenzionale TAC torace e addome e di Scintigrafia ossea in questo setting è oggi meno frequente in relazione alla disponibilità della PET/CT - Counseling nutrizionale - Valutazione psicologica - G8 e VGM (se età > 70 anni)		- Densitometria ossea ogni 18-24 mesi. - visita cardiologica in base a condizioni cliniche, ed evoluzione di malattia.
B. Pazienti con malattia metastatica in terapia di deprivazione androgenica, ARTA, chemioterapia, PARP (Poli ADP-Ribosio Polimerasi?) inibitori, terapie radiometaboliche, etc		
VALUTAZIONI PRINCIPALI		VALUTAZIONI AGGIUNTIVE
- Visita, emocromo e funzione renale: ad ogni ciclo. - PSA ed esami ematochimici completi: ogni 3 mesi. - Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 6-12 mesi. - Scintigrafia ossea: in relazione ai sintomi, storia clinica e andamento PSA. - TC torace/addome: in base ai sintomi, storia clinica e andamento PSA; ogni 3-4 mesi in presenza di malattia viscerale. - PET/CT con colina o PSMA: solo in pazienti selezionati in relazione a decorso clinico, sedi di malattia e risultati degli esami radiologici precedenti. - Counseling nutrizionale - Supporto psicologico - G8 e VGM (se età > 70 anni) - Per malattia scheletrica: valutazione ortopedico/endocrinologo - Avvio ambulatorio di cure simultanee (in base ai sintomi e comorbidità) - Attivazione dei servizi territoriali (in base ai bisogni)		- visita cardiologica basale e poi in relazione a evoluzione clinica. - altri esami radiologici su indicazione.

MAPPA 7 – MALATTIA METASTATICA SENSIBILE ALLA CASTRAZIONE

Pg. 2-3-4-5-6

Malattia metastatica sensibile alla castrazione



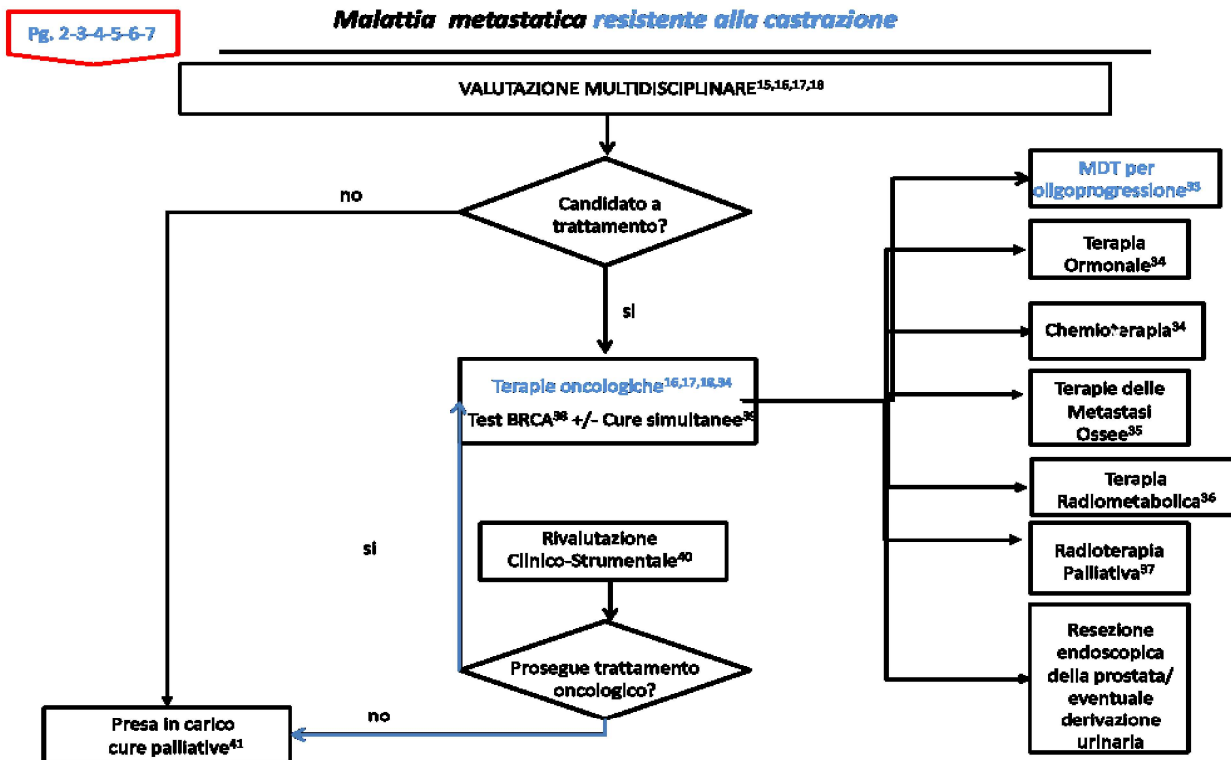
NOTA 32. TERAPIA MEDICA per MALATTIA METASTATICA SENSIBILE alla CASTRAZIONE

La sopravvivenza mediana dei pazienti a partire dal riscontro di metastasi in assenza di terapia androgeno-depletiva (recidiva dopo trattamenti radicali locali o, meno frequentemente, alla prima diagnosi) è estremamente eterogenea. L'evoluzione clinica appare legata al numero e alla sede delle metastasi (scheletriche e/o viscerali), al Gleason Score e Grading Group sec. ISUP/WHO 2016 del tumore primitivo, ai valori di PSA e fosfatasi alcalina ed al Performance Status del paziente. Il trattamento di prima linea per il paziente affetto da carcinoma della prostata in fase metastatica castration-sensitive è rappresentato dalla ormonoterapia con LH-RH analogo, equivalente come efficacia all'orchiectomia bilaterale. L'orchiectomia rimane un'opzione in pazienti selezionati (es. scarsa compliance alla somministrazione periodica del farmaco, difficoltà logistiche di spostamento, etc.). L'obiettivo del trattamento con LH-RH analoghi è quello di ottenere stabilmente livelli di Testosterone inferiori a 50 ng/ml (1,7 nmol/L) o se possibile < 20 ng/dl (1 nmol/L). L'efficacia del trattamento antiandrogenico va documentata con periodico monitoraggio dei valori del T sierico. L'associazione di Bicalutamide all'LH-RH analogo (in passato definito blocco androgenico totale - BAT) ha dimostrato un incremento marginale in termini di sopravvivenza dei pazienti, rispetto alla sola terapia con LH-RH analogo, e non viene più raccomandato in relazione alla disponibilità di Docetaxel o di farmaci antiandrogenici di ultima generazione (Enzalutamide, Apalutamide). Allo stesso modo l'aggiunta di Bicalutamide nei pazienti in progressione sotto terapia con LH-RH analogo o antagonista non è più raccomandata considerata l'assenza di vantaggio in sopravvivenza. L'utilizzo della IAD (Intermittent Androgen Deprivation) nei pazienti metastatici rimane controverso in quanto studi randomizzati hanno dimostrato un possibile vantaggio di qualità di vita ma non hanno dimostrato equivalenza di sopravvivenza a lungo termine rispetto al trattamento continuativo, che rimane pertanto il trattamento standard. In tutti i pazienti con malattia M1 sintomatica che iniziano LH-RH analoghi è consigliabile una concomitante terapia antiandrogenica (in genere Bicalutamide) di breve periodo per ridurre il rischio del fenomeno del "flare up" (incremento transitorio degli ormoni circolanti che si verifica nei primi giorni dopo la prima somministrazione e porta ad un aumento transitorio della produzione e circolazione di testosterone). In questi casi la terapia antiandrogenica va iniziata almeno 7 giorni prima della somministrazione dell'LH-RH analogo o almeno in concomitanza della sua prima somministrazione. Il trattamento antiandrogenico va protratto per 4 settimane. Nel caso di pazienti M1 sintomatici per dolore osseo, o con rischio di compressione midollare o significativa ostruzione cervico-uretrale potrebbe essere preferibile l'utilizzo degli LH-RH antagonisti, oltre ad una tempestiva valutazione urologica, ortopedica e radioterapica per prevenire il danno midollare e la ritenzione urinaria acuta.



Per la maggior parte dei pazienti con malattia metastatica sensibile alla castrazione, alla terapia androgeno depletiva con LH-RH analoghi o antagonisti è oggi indicata l'associazione del trattamento chemioterapico con Docetaxel (generalmente senza Prednisone) per 6 cicli (rimborsabili secondo legge 648) oppure con farmaco antiandrogeno di nuova generazione (Apalutamide o Enzalutamide), appartenenti alla classe degli ARTA: Androgen Receptor Targeted Agents. Due recenti studi randomizzati hanno dimostrato un vantaggio in sopravvivenza di oltre un anno per pazienti sottoposti a chemioterapia in aggiunta all'LH-RH analogo, rispetto al braccio di controllo trattato con solo LH-RH analogo (incremento di 13,6 mesi in Sweeney CJ et al., 2015, 15 mesi in James ND, et al. 2016). La tolleranza al trattamento è buona e gran parte dei pazienti completano il programma di 6 cicli di Docetaxel. Il beneficio appare particolarmente significativo nei pazienti con elevato carico di malattia (più di 4 localizzazioni scheletriche o lesioni viscerali), soprattutto se metastatici alla diagnosi. Alla luce di questi recenti risultati, l'utilizzo della chemioterapia associata alla terapia con LH-RH viene proposto a pazienti che si presentano all'esordio in fase metastatica high-volume, con buon PS. Lo studio TITAN ha dimostrato che l'aggiunta di Apalutamide alla terapia androgeno ablativa nei pazienti con malattia avanzata sensibile alla castrazione (con almeno una lesione ossea) determina una riduzione del rischio di morte del 33% (Chi KN et al., 2019), assieme ad una riduzione del rischio di progressione radiologica e di inizio di chemioterapia sistemica. Lo studio ENZAMET ha dimostrato che l'aggiunta di Enzalutamide alla terapia androgeno ablativa nei pazienti con malattia avanzata sensibile alla castrazione (con almeno una lesione ossea) determina una riduzione del rischio di morte del 33% (Davis ID et al., 2019), assieme a riduzione del rischio di progressione radiologica e di inizio di chemioterapia sistemica. Alla luce di questi recenti risultati, l'utilizzo di Apalutamide o Enzalutamide in aggiunta alla terapia con LH-RH viene proposto a pazienti che si presentano all'esordio in fase metastatica low-volume oppure high-volume se non candidabili a chemioterapia con Docetaxel. Apalutamide può essere somministrata solo a pazienti con almeno una lesione ossea. Due studi randomizzati hanno valutato l'aggiunta di una terapia con antiandrogeno di nuova generazione alla chemioterapia con docetaxel, dimostrando una riduzione del rischio di morte del 25% con abiraterone e prednisone (Fizazi K et al., Lancet 2022) e del 32.5% con darolutamide (Smith MR et al., NEJM 2022). Poiché sia enzalutamide che apalutamide possono essere somministrati dopo i 6 cicli di docetaxel, si ritiene indicato proporre un approccio di triplice terapia ai pazienti con malattia metastatica alla diagnosi con alto carico di malattia e fit per ricevere sia chemioterapia che nuovi agenti ormonali. Per i pazienti con malattia castration-sensitiva è fortemente raccomandato eseguire una valutazione osteometabolica per effettuare terapia antirassorbitiva preventiva (bisfosfonati o denosumab, Nota AIFA 79), nonché a monitoraggio clinico delle eventuali comorbidità cardiovascolari.

MAPPA 8 – MALATTIA METASTATICA RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE



NOTA 33. RADIOTERAPIA per MALATTIA OLIGOMETASTATICA

La radioterapia stereotassica (SBRT) o radioterapia ablativa stereotattica (SABR) è una tecnica radioterapica che consente di somministrare con estrema precisione dosi di radiazioni molto elevate a bersagli tumorali di piccole dimensioni e trova applicazione nella malattia oligometastatica, con intento di ritardare l'inizio della ADT e in casi selezionati ottenere guarigione. È cruciale per l'outcome dei pazienti con malattia oligometastatica una discussione multidisciplinare.

a. Malattia oligometastatica sensibile alla castrazione

Nel paziente con malattia oligometastatica sincrona con basso volume di malattia (≤ 3 metastasi ossee e/o linfonodali) lo standard of care è una radioterapia ad intento radicale indirizzata al primitivo da associare alla deprivazione androgenica. Consigliabile un trattamento ablativo anche sulle sedi di oligoprogressione. Nel paziente con malattia oligometastatica metacrona (tumore primitivo controllato con progressione in un numero limitato di metastasi ossee o linfonodali (≤ 3 metastasi) deve essere considerata una radioterapia ablativa che consente di posticipare l'avvio di una terapia androgenica e i rischi di una sindrome metabolica. Il trattamento deve essere eseguito su tutte le sedi di progressione identificate all'imaging molecolare. Il trattamento deve essere eseguito con tecniche ad intensità modulata della dose ed erogare una dose biologica equivalente compresa fra i 120 ed i 153Gy (i frazionamenti più utilizzati sono 20Gy unica frazione o 30Gy in tre frazioni).

b. Malattia oligometastatica resistente alla castrazione

L'indicazione ad un eventuale trattamento ablativo per la malattia a basso volume (≤ 3 metastasi) deve considerare non solo il dato numerico ma anche parametri cinetici (PSA-DT) ed intervallo libero da ripresa di malattia. Il trattamento deve essere eseguito su tutte le sedi di progressione identificate all'imaging molecolare ed il trattamento può essere eseguito anche in corso di ADT + ARTA. Il trattamento deve essere eseguito con tecniche ad intensità modulata della dose ed erogare una dose biologica equivalente compresa fra i 120 ed i 153Gy (i frazionamenti più utilizzati sono 20Gy unica frazione o 30Gy in tre frazioni). In presenza di lesioni scheletriche sintomatiche, può essere considerata la radioterapia a scopo palliativo/antalgico, a fasci esterni, la cui modalità sarà definita sul singolo paziente in base ai sintomi, storia clinica ed estensione di malattia.



NOTA 34. TERAPIA MEDICA per MALATTIA METASTATICA RESISTENTE alla CASTRAZIONE

Viene definita quando la neoplasia progredisce in corso di trattamento endocrino, nonostante i livelli di Testosterone risultino soppressi (<50 ng/ml o $<1,7$ nmol/L). Pertanto per identificare la presenza di una malattia castration-resistant è necessario disporre di un dosaggio del T che confermi i livelli sierici del T al di sotto dei limiti di castrazione. Viene definita progressione la presenza di 3 aumenti consecutivi del PSA a distanza di una settimana l'uno dall'altro di oltre il 50% sul nadir del PSA e comunque superiori a 2ng/ml o la presenza di una progressione radiologica (definita anche in base ai criteri RECIST in termini di comparsa di 2 o più nuove lesioni ossee o di lesioni nei tessuti molli/viscerali).

Il trattamento standard dei pazienti con malattia resistente alla castrazione è rappresentato dalla somministrazione orale di ARTA, i.e. Abiraterone e Prednisone o Enzalutamide, oppure dalla infusione endovenosa di chemioterapia con Docetaxel con schema trisettimanale associato a Prednisone. Nella fase di malattia resistente alla castrazione, il trattamento con analoghi/antagonisti LH-RH viene generalmente proseguito durante e dopo la chemioterapia. Chemioterapia con Cabazitaxel può essere somministrata in seconda o ulteriore linea terapeutica solo a pazienti precedentemente trattati con Docetaxel (v. Tabella 6)

Tabella 6. Opzioni di trattamento farmacologico per la malattia metastatica

FASE DI MALATTIA	I LINEA	II LINEA	Altre OPZIONI
SENSIBILE ALLA CASTRAZIONE	LHRH analogo (+ AA nelle prime 4 settimane) o LH-RH antagonista + terapia con Enzalutamide-Apalutamide	Vedi malattia resistente alla castrazione	-
	LHRH analogo (+ AA nelle prime 4 settimane) o LH-RH antagonista + Docetaxel x 6 cicli	Vedi malattia resistente alla castrazione	
	La somministrazione di bicalutamide monoterapia o in associazione ad LH-RH analogo o antagonista non è più raccomandata	-	
	LHRH analogo (+ AA nelle prime 4 settimane) o LH-RH antagonista + 6 cicli docetaxel seguiti da terapia con Enzalutamide-Apalutamide (triplice terapia) per pazienti metastatici alla diagnosi, ad alto rischio, selezionati per candidabilità ad entrambi i trattamenti	Vedi malattia resistente alla castrazione	
RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE Mai trattati con docetaxel o ARTA	- Abiraterone + Prednisone - Enzalutamide - Docetaxel + Prednisone +/- Ac. Zoledronico o denosumab (se metastasi ossee)	- Docetaxel + Prednisone - Abiraterone + Prednisone - Enzalutamide - Cabazitaxel+ Prednisone - Olaparib (in BRCA mutati)	- Olaparib (in BRCA mutati) - Alpharadin (Radio 223) - Carboplatino - Docetaxel + Prednisone (re-challenge)
Pre-trattati con docetaxel in fase sensibile alla castrazione	- Abiraterone + Prednisone - Enzalutamide - Cabazitaxel + prednisone +/- Ac. Zoledronico o denosumab (se metastasi ossee)	- Abiraterone + Prednisone - Enzalutamide - Cabazitaxel+ Prednisone - Alpharadin (Radio 223) - Olaparib (in BRCA mutati)	- Olaparib (in BRCA mutati) - Carboplatino - Docetaxel + Prednisone (re-challenge)

Pre-trattati con ARTA in fase sensibile alla castrazione	• Docetaxel + prednisone • +/- Ac. Zoledronico o denosumab (se metastasi ossee) • Alpharadin-Radio 223 • Olaparib (in BRCA mutati)	• Olaparib (in BRCA mutati) • Cabazitaxel+ Prednisone • Alpharadin (Radio 223)	• Olaparib (in BRCA mutati) • Carboplatino • Docetaxel + Prednisone • (re-challenge)
--	---	--	---

NOTE: ARTA: androgen receptor targeted agent. NB: L'utilizzo di cabazitaxel prevede la precedente esposizione a docetaxel. L'utilizzo di Alpharadin-radio223 prevede la precedente esposizione ad ARTA e a docetaxel (se fit per ricevere chemioterapia), l'utilizzo di Olaparib richiede la dimostrazione di mutazione del gene BRCA 1 o 2 (somatica o germinale) e la precedente esposizione ad un ARTA. Considerati i diversi costi delle opzioni terapeutiche disponibili, a parità di condizioni e di efficacia e sicurezza, dovrà essere scelto lo schema terapeutico che presenta il miglior rapporto costo/efficacia.

Alcune segnalazioni retrospettive indicano un limitato beneficio di trattamenti sequenziali con Abiraterone ed Enzalutamide, o viceversa, verosimilmente a causa di meccanismi di resistenza crociata che coinvolgono principalmente il recettore androgenico (ad esempio, variante di splicing ARv7), mentre invece il beneficio del trattamento con Cabazitaxel non sembra essere inficiato dalla precedente esposizione ad Abiraterone o Enzalutamide. Il recente studio CARD ha poi dimostrato che Cabazitaxel è superiore in termini di controllo di malattia e sopravvivenza globale rispetto ad un trattamento con secondo ARTA nei pazienti precedentemente esposti a Docetaxel e ad un primo ARTA (de Wit R et al., 2019)

Pazienti con mutazione somatica o germinale di BRCA, pretrattati con almeno una precedente linea di ARTA, sono candidabili ad Olaparib (nota 38). Per il trattamento delle metastasi ossee si rimanda alla nota 35.

Al fine di garantire al paziente l'utilizzo adeguato di tutte le opzioni di cura si raccomanda che la decisione terapeutica venga effettuata all'interno della Prostate Unit.

NOTA 35. TRATTAMENTO delle METASTASI SCHELETRICHE

In presenza di coinvolgimento scheletrico è opportuna una valutazione specialistica nell'ambito della Prostate Unit con il coinvolgimento di più specialisti (radioterapista oncologo, oncologo medico, palliativista, radiologo interventista, ortopedico) per ottimizzare il controllo di malattia e la qualità della vita, attraverso le numerose opzioni di cura, sia sistemiche che locali, disponibili per le metastasi ossee. Nel paziente con metastasi scheletriche, con dolore e rischio di eventi scheletrici invalidanti (fratture, etc.), nella malattia resistente alla castrazione, è indicato associare alla terapia antitumorale, la terapia con Bifosfonati, in particolare Acido Zoledronico, previo RX orto panoramica ed eventuale visita odontostomatologica (come prevenzione dell'osteonecrosi mandibolare).

La dose di Acido Zoledronico da somministrare deve tener conto dei valori della clearance della creatinina, con cadenza mensile o trimestrale. Va inoltre aggiunto un supplemento di vitamina D. Il trattamento viene proseguito per 1-2 anni, in base ad evoluzione clinica. Il Denosumab (alla dose di 120 mg ogni 28 giorni) si consiglia di riservarlo ai pazienti che non tollerano l'Acido Zoledronico o con insufficienza renale.

L'utilizzo di Acido Zoledronico nei pazienti con malattia metastatica in fase ormono-sensibile è sostenuto da dati biologici di significativo impatto sulla riduzione del turnover osseo; tuttavia non vi è dimostrazione di impatto sulla riduzione degli eventi scheletrici né sulla sopravvivenza globale. Ne deriva che il suo utilizzo con schedula mensile o trimestrale vada prevalentemente riservato a pazienti in fase ormono-resistente, mentre il suo utilizzo con schedula annuale per la prevenzione della perdita ossea è raccomandato in fase castration-sensitive.

NOTA 36. TERAPIA RADIOMETABOLICA

NOTA 37. RADIOTERAPIA PALLIATIVA

Per i pazienti con sole metastasi scheletriche sintomatiche, può essere indicato l'utilizzo di alpharadin-radio 223, dopo precedente terapia con ARTA e chemioterapia con Docetaxel (se paziente fit per chemioterapia), per 6 cicli totali. Il trattamento con alpharadin-radio 223 richiede specifica autorizzazione dell'ospedale alla manipolazione dei radionuclidi alfa-emittenti, e la prescrizione "potrà essere effettuata dagli specialisti oncologi, medici nucleari e radioterapisti unicamente a seguito di un processo decisionale condiviso" (DDR n.17 04/03/2016).



Il radiofarmaco recettoriale lutezio-PSMA 617 ha dimostrato in uno studio randomizzato di fase III di incrementare la sopravvivenza nei pazienti con malattia metastatica che presentavano lesioni captanti alla PET PSMA rispetto alle terapie standard disponibili durante la conduzione dello studio nei centri partecipanti (Sartor O et al NEJM 2021). Sono in corso le procedure per ottenimento di rimborsabilità anche in Italia e per la definizione delle modalità operative di somministrazione.

NOTA 38. ANALISI GENETICA BRCA1 e BRCA 2

Circa il 20-25% dei pazienti con malattia metastatica castration resistant presenta mutazioni (germinali o somatiche) dei geni del riparo del DNA (DDR), circa il 13% ha mutazioni BRCA2 e meno dell'1% BRCA 1. Lo studio PROFOUND ha dimostrato che il PARP inibitore Olaparib incrementa la sopravvivenza dei pazienti portatori di una mutazione BRCA 1 o 2 e pretrattati con un ARTA (ed eventualmente anche Docetaxel) rispetto al trattamento con un secondo ARTA (Hussain M et al., 2020), divenendo pertanto una opzione terapeutica rilevante per tali pazienti.

Risulta quindi raccomandabile che tutti i pazienti con malattia metastatica, che presentino le caratteristiche utili alla somministrazione del farmaco siano sottoposti a valutazione delle mutazioni somatiche o germinali di BRCA 1 e 2 al fine di poter ricevere trattamento con Olaparib in caso di positività (raccomandazioni AIOM 2021). Considerata la complessità del test genetico ed i tempi stretti per la scelta terapeutica, è auspicabile che l'invio al test venga effettuato nel corso della terapia di prima linea di trattamento per malattia metastatica resistente alla castrazione.

È preferibile che in prima istanza la ricerca di varianti patogenetiche di BRCA1/2 venga effettuata su tessuto tumorale, ricerca che in AOUI viene effettuata presso la UOC di Anatomia ed Istologia Patologica.

Il test molecolare deve essere eseguito in laboratori con comprovata esperienza di validazione del test che partecipino periodicamente a programmi di controllo di qualità esterni ufficialmente riconosciuti.

L'accesso al test genetico su tessuto tumorale, eseguito a scopo terapeutico, viene garantito attraverso un colloquio iniziale (minicounseling) effettuato dall'oncologo che ha precedentemente acquisito una specifica formazione sul test genetico BRCA e più in generale sulle implicazioni famigliari di un test positivo a livello germinale.

È fondamentale che il clinico che si appresta a questo tipo di lavoro prenda contatto con il centro di consulenza genetica oncologica (CGO) e con il laboratorio di riferimento per la definizione delle procedure operative per la richiesta del test, comunicazione dell'esito al paziente, l'eventuale invio in CGO e la gestione dei famigliari a rischio.

L'identificazione di una variante patogenetica nei geni BRCA1/2 consente di discutere nel team multidisciplinare la migliore chance terapeutica del paziente. I pazienti positivi per mutazioni somatiche andranno poi indirizzati all'ambulatorio di consulenza oncogenetica per la raccolta dell'anamnesi oncologica familiare dettagliata, per la valutazione della mutazione nella linea germinale e per l'eventuale estensione della ricerca della specifica mutazione nei famigliari.

NOTA 39. CURE SIMULTANEE

Per cure simultanee (CS) si intende un'integrazione precoce tra le terapie oncologiche attive e le cure palliative, dal momento della presa in carico del paziente oncologico. Tale approccio garantisce di ottimizzare la qualità della vita del paziente in ogni fase di malattia, anticipandone i bisogni specie nella fase avanzata e metastatica, e garantendo il più idoneo luogo di cura. La modalità organizzativa delle cure simultanee è definita nella DGR n.553 del 30 Aprile 2018 e mira a garantire la presa in carico globale del paziente e della famiglia attraverso l'integrazione dell'UOC Oncologia dell'AOUI e dell'UOC Cure Palliative (UOCP) dell'Ulss 9 Scaligera.

I criteri per l'accesso alle cure simultanee sono:

- malattia avanzata, non terminale
- terapie antitumorali in corso
- Karnofsky Performance Status maggiore o uguale a 50
- presenza di quadri clinici complessi, quali: dolore, dispnea, trombosi dei grossi vasi, fratture scheletriche, edemi linfatici, pelvi congelata, malnutrizione, distress psicologico
- necessità di ricevere cure continuative
- comorbidità gravi.



Presso AOUI Verona è in corso di organizzazione un ambulatorio strutturato per le cure simultanee; ad oggi il Team Multidisciplinare presente in AOUI (si veda nota 41), composto da un medico, un infermiere ed uno psicologo (e all'occorrenza anche altri specialisti, ad es. Antalgisti, Nutrizionisti, ecc) garantisce la gestione dei pazienti col fine anche di facilitare il graduale passaggio dalle terapie attive alle cure palliative e ai trattamenti domiciliari integrati, evitando il ritardo della presa in carico a domicilio e garantendo il più appropriato setting di cura per i malati in fase avanzata-terminale di malattia.

NOTA 40. RIVALUTAZIONE CLINICO-STRUMENTALE

Quali esami debbano essere eseguiti e quando, per valutare l'andamento della malattia metastatica in corso di trattamento sistemico, non è codificato in modo univoco. La TC del torace e dell'addome (con valutazione dell'encefalo in caso di sintomi neurologici) e la scintigrafia ossea rappresentano gli esami di riferimento. La cadenza di esecuzione dipende dal tipo di sintomi, reperti radiologici, andamento del PSA e tipo di trattamenti. Alcuni pazienti possono richiedere esami di secondo livello (RM, PET/CT con 18F-Colina o con 18F/68Ga-PSMA, altri). La cadenza degli esami viene modulata in base all'estensione e all'aggressività biologica della malattia, ai sintomi, e ai valori di PSA (v. Tabella 5). Si suggerisce l'utilizzo delle stesse metodiche di imaging, in corso di rivalutazione, in modo da consentire il corretto stadio clinico e la semplice confrontabilità.

L'utilizzo del solo PSA come indice di risposta o progressione al trattamento va valutato con estrema cautela, sia in relazione ai noti fenomeni di aumento paradossale nelle fasi iniziali di trattamento, che al recente riscontro che alcuni farmaci hanno ottenuto un significativo miglioramento in termini di sopravvivenza, in assenza di riduzione del PSA (farmaci immunologici, terapie a bersaglio molecolare e alfaradin-radio 223).

NOTA 41. CURE PALLIATIVE SPECIALISTICHE

Per cure palliative si intende l'insieme degli interventi diagnostici, terapeutici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti nei quali il tumore non risponde più a trattamenti oncologici attivi.

Per i pazienti in fase avanzata di malattia, nei quali la terapia antitumorale non trova indicazione, si raccomanda l'attivazione di un programma di cure palliative specialistiche territoriali, con l'intento di garantire la migliore qualità di vita possibile, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari. Il Percorso Integrato di Cura per le cure palliative dell'adulto è delineato dalla DGR n.553 del 30 Aprile 2018. L'identificazione e la proposta di inserimento in un programma di cure palliative è affidata al medico che in quel momento ha in carico il paziente (prevalentemente Medico di Medicina Generale (MMG) oppure Specialista ambulatoriale/ospedaliero).

I criteri per l'identificazione e l'inclusione dei pazienti in un programma di cure palliative sono declinati nello strumento NECPAL (NECesidades PALiativas), che include: il criterio della domanda sorprendente, i criteri generali di peggioramento e i criteri specifici per singola patologia. Una volta identificato il paziente con necessità di cure palliative, il MMG, lo specialista ambulatoriale o ospedaliero (se il paziente è ricoverato) attivano il percorso finalizzato alla presa in carico segnalando il paziente all'UOCP, anche mediante il supporto della Centrale Operativa Territoriale, che avvierà il processo per la presa in carico. L'accesso ai programmi di cure palliative richiede la valutazione in UVMd e la definizione del Piano Assistenziale Individuale (PAI), con la partecipazione dell'équipe multidisciplinare, utilizzando gli strumenti idonei per la valutazione dei bisogni, nonché la sottoscrizione del Consenso Informato da parte del paziente. Qualora l'avvio dell'assistenza assumesse carattere di urgenza, l'attivazione dei programmi di cure palliative potrà precedere lo svolgimento dell'UVMd (che dovrà essere svolta successivamente e in tempi prossimi). Viene considerato non appropriato prescrivere un trattamento antitumorale in un paziente con aspettativa di vita orientativamente inferiore ai 30 giorni, o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo, quando questo non sia finalizzato a migliorare la qualità della vita del paziente.

Presso AOUI Verona è attivo il Gruppo Interdisciplinare Cure Palliative Intraospedaliere (GI HELP_Hospital End of Life Palliative Care), la cui modalità di intervento prevede l'attività di un team di consulenza formato da un medico, un infermiere ed uno psicologo (e all'occorrenza anche



altri specialisti, ad es. Antalgisti, Nutrizionisti, ecc) che è a supporto delle Unità Operative richiedenti nelle varie fasi di diagnosi, sospensione delle cure attive, definizione di prognosi e obiettivi di cura, analisi di eventuali disposizioni anticipate di trattamento, colloqui con il paziente e la famiglia, trasferimento in reparto con letti dedicati, revisione della terapia per il controllo di sintomi, sedazione palliativa se necessario.

TRATTAMENTO FOCALE

Oltre alla chirurgia ed alla radioterapia, da alcuni anni sono stati proposti trattamenti alternativi per la malattia localizzata a rischio basso e intermedio. Questi trattamenti si basano sull'ablazione del tessuto prostatico attraverso una fonte energetica applicata per via percutanea o transrettale, e possono essere rivolti all'intera ghiandola prostatica, ad un solo lobo della stessa o applicati alla sola lesione index (focal therapy). L'intento è di ottenere il controllo oncologico della patologia riducendo gli effetti indesiderati dei trattamenti convenzionali, specialmente a riguardo delle funzioni urinaria, sessuale e intestinale.

Per casi molto selezionati, in AOUI è disponibile il trattamento focale con crioterapia.

PARTECIPAZIONE DEL PAZIENTE

Poiché la partecipazione del paziente, o in alternativa del care giver, al processo di cura è imprescindibile, tutte le decisioni terapeutiche vanno condivise con il paziente stesso o con il care giver, fornendo tutte le informazioni relative ai possibili effetti collaterali dei trattamenti e all'eventuale impatto sulla qualità di vita, anche tramite opuscoli informativi.

Tutto il processo di presa in carico, formulazione e svolgimento del progetto assistenziale individuale dovrà essere esplicitato, periodicamente valutato e registrato nei suoi esiti con la famiglia o il care-giver del paziente, in un'ottica di umanizzazione delle cure.



4. INDICATORI

INDICATORE	RESPONSABILITÀ	SIGNIFICATO	MONITORAGGIO	STANDARD DI RIFERIMENTO
1. Biopsia preceduta da RM	UOC Urologia UOC Radiologia BT UOC Radiologia BR	Adeguatezza della diagnosi	Annuale	> 90 %
2. Tempo intercorso tra il giorno della biopsia e la consegna del referto istopatologico	UOC Anatomia ed Istologia Patologica	Adeguatezza tempi refertazione	Annuale	< 20 giorni
3. % di pazienti sottoposti a TC addome completo con MDC e scintigrafia ossea total body	UOC Urologia UOC Radiologia BT UOC Radiologia BR UOC Medicina Nucleare	Adeguatezza della stadiazione	Annuale	>90% dei pz a rischio intermedio/alto
4. N° prostatectomie/anno	UOC Urologia	<i>Expertise team</i> chirurgico	Annuale	> 50
5. % pazienti che necessitano di un ulteriore ricovero entro 30 giorni dall'intervento	UOC Urologia	Qualità dell'intervento	Annuale	< 5 %
6. N° trattamenti (primari, complementari, di salvataggio)/anno	UOC Radioterapia	<i>Expertise team</i> Radioterapia	Annuale	> 50
7. N° nuovi pazienti presi in carico/anno	UOC Oncologia	<i>Expertise team</i> oncologia medica	Annuale	> 50
8. % pazienti con malattia avanzata, in cure simultanee	GI HELP	Appropriatezza delle cure	Annuale	>70%
9. % pazienti che hanno ricevuto terapia medica negli ultimi 30 giorni di vita	UOC Oncologia	Appropriatezza delle cure	Annuale	Audit regionale 2013 < 10%



5. ANALISI DEL RISCHIO

Per ogni fase del percorso, le Unità Operative coinvolte nel PDTA sono responsabili di individuare i momenti del percorso centrali per la gestione del rischio, nell'ottica della sicurezza del paziente e del personale coinvolto nel processo stesso.

Le Unità Operative coinvolte nel PDTA, se ritengono opportuno, devono predisporre:

- documenti a supporto delle attività sia a valenza prescrittiva (es. procedure e istruzioni operative, protocolli, etc.), sia documenti di registrazione necessari per verificare l'efficacia e garantire la rintracciabilità del processo stesso (es. check list etc.);
- eventi formativi e percorsi di informazione, formazione e addestramento, a beneficio degli operatori responsabili della corretta esecuzione dell'attività;
- eventuali percorsi di abilitazione e mantenimento delle abilitazioni conseguite, nel caso in cui la classe di rischio individuata renda necessario assicurare la competenza e l'abilità dell'operatore nella esecuzione dell'attività stessa e solo dopo valutazione positiva del percorso di qualificazione l'operatore viene abilitato all'esecuzione in autonomia di una specifica attività. Il percorso di abilitazione viene definito secondo le indicazioni contenute nella IA 05 - Rilevazione delle Competenze necessarie per Garantire la Qualità dei Processi e nelle relative Schede di Qualificazione - MA 05;
- indicatori.

Gli indicatori di esito potranno essere utilizzati anche per il monitoraggio del rischio clinico e il monitoraggio avverrà attraverso audit.

6. COMUNICAZIONE

Portale aziendale AOUI - documentazione qualità aziendale.

7. RIESAME e REVISIONE PERIODICA

La revisione periodica del PDTA sarà triennale e/o nel momento in cui emergano nuove evidenze scientifiche sull'argomento, un aggiornamento della normativa di riferimento, eventuali criticità o in occasione di cambiamenti delle esigenze organizzative aziendali, etc. (ved. punto 2.1).

E' responsabilità del Coordinatore del PDTA, secondo le modalità ritenute più opportune, procedere alla revisione del documento con le tempistiche sopra indicate, o in base a specifiche esigenze, ed alla distribuzione del documento revisionato. In ogni caso, almeno una volta all'anno, deve essere effettuata una riunione formale di verifica del PDTA e di analisi dell'attività e delle prestazioni erogate, dei risultati dell'audit, degli aspetti organizzativi e clinici, delle criticità, dei nuovi progetti, ecc.. A questa riunione devono partecipare i componenti del Core Team ed eventualmente anche altri componenti esterni.

8. SIGLE e DEFINIZIONI

ADT: Terapia di deprivazione androgenica

AFS: Anterior fibromuscular Stroma (Stroma fibro-muscolare anteriore- della prostata)

AIOM: Associazione italiana di oncologia medica

AMACR: Alpha-methylacyl-CoA racemasi

ARTA: Androgen Receptor Target Agent

ASAP: Atypical small acinar proliferation (proliferazione micro acinare atipica)

BAT: Blocco Androgenico Totale

BMI: indice di massa corporea

BRCA 1e 2: Breast Cancer (geni oncosoppressori)

Criteri RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

CGO: Consulenza genetica oncologica

CS: Cure simultanee

CZ: Central Zone (Zona centrale della prostata)



DDR: DNA Damage Response
DE: Disfunzione Erettile
DWI: Diffusion Weighted Imaging (Sequenza in diffusione)
EAU: Associazione Europea di Urologia
EBRT: External Beam Radiation Therapy (Radioterapia a fasci esterni)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Organizzazione Europea per la ricerca e cura del cancro)
ER: Esplorazione Rettale
ES: ElettroStimolazione
FKT: Fisio-chinesio-terapia
GS: Gleason Score
GUPS: Genito-Urinary Pathology Society (Società di Patologia Urogenitale)
HDL: High density lipoprotein (Lipoproteine ad alta densità)
HIFU: High intensity focus ultrasound (ultrasuoni focalizzati ad alta intensità)
H-RT: ipofrazionamento moderato
IAD: Intermittent Androgen Deprivation (Deprivazione androgenica intermittente)
IGF 1: Insuline like growth factor
IGRT: Image Guided Radiation Therapy (Radioterapia guidata dalle immagini)
IMRT: Intensity Modulated Radiotherapy
VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy
SIB: Simultaneous Integrated Boost
ISUP/WHO: international society of urologypatology/ World Health Organization
LAD: Linfadenectomia
LDL: Low density lipoprotein
LDR: livelli diagnostici di riferimento
LHRH: LH-releasing hormon
MMG: medico di medicina generale
MMSE: Mini Mental State Examination
MoCA: Montreal cognitive assesement
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
NECPAL: Necesidades Paliativas - Bisogni di Cure Palliative
NGI: Next generation immagine (immagini di nuova generazione)
Nm – CRPC: Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Carcinoma alla prostata non metastatico resistente alla castrazione)
OR: Odds Ratio
PAI: Piano assistenziale individuale
PARP: Poli ADP-Ribosio Polimerasi
Pca: Prostate cancer
PEG: gastrostomia endoscopica percutanea
PET/TAC: Tomografia a emissione di positroni/ Tomografia assiale computerizzata
PFME: Esercizi Muscolari Pavimento Pelvico
PI – RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System
PIN/HGPIN: neoplasia prostatica intraepiteliale alto grado
PR: Prostatectomia Radicale
PSA: Antigene prostatico specifico
PSA – DT: Antigene prostatico specifico Doubling Time
PSMA: Antigene prostatico specifico di membrana
18F/68Ga – PSMA: Antigene prostatico di membrana marcato con Fluoro (18F) e Gallio (68Ga)
PU: Prostate Unit
PZ: Periferic Zone (Zona periferica della prostata)
QoL: Quality of Life
RMN: Risonanza Magnetica Nucleare
RT: RadioTerapia
SA: Sorveglianza Attiva
SABR: stereotactic ablative radiotherapy
SBRT: Stereotactic body radiation therapy
SINPE: Società Italiana Nutrizione artificiale e metabolismo
SI URO: Società Italiana di Urologia Oncologica
SNG: Sondino naso gastrico



TURP: resezione transuretrale della prostata
TZ: Transitional Zone (zona di transizione della prostata)
UOCP: Unità Operativa Cure Palliative
UVMD: Unità Valutativa Multidimensionale Distrettuale
VA: Vigile Attesa
VOI: Volume di Interesse Oncologico
VGM: Valutazione Geriatrica Multidimensionale
VM: Valutazione Multidimensionale

9. DOCUMENTI di Riferimento e BIBLIOGRAFIA

- Linee guida AIOM "Follow-up" AIOM 201
- Linee guida dell'Associazione Europea di Urologia – EAU, 2022
- Linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica – AIOM, 2021
- Linee guida dell'Associazione Italiana Radioterapia Oncologica – AIRO, 2016
- Linee guida per la Biopsia Prostatica della Società Italiana di Urologia Oncologica (SIUrO) (www.siuo.it)
- Linee Guida FISS Federazione Italiana Sessuologia Scientifica
- Delibera di Giunta Regionale n. 926/2021 "Istituzione e funzionamento del Molecular Tumor Board della Regione del Veneto"
- Manuale di stadiazione dei tumori, TNM dell'American Joint Committee on Cancer, VIII edizione – 2018
- Registro Tumori del Veneto - SER Epidemiologia del Tumore della Prostata in Veneto, 2015
- Raccomandazioni Internazionali della Società Internazionale di Uropatologia (ISUP, International Society of Urothology)
- Raccomandazioni Internazionali della Società di Patologia Urogenitale (GUPS, Genito-Urinary Pathology Society)
- Raccomandazione Consiglio Superiore di Sanità 2016
- Documento di consenso sulle cure simultanee. AIOM 2013.
- DGR n. 553 del 30 aprile 2018: Approvazione del Percorso integrato di cura a supporto dello sviluppo della rete di cure palliative in età adulta ai sensi della DGR n. 208 del 28 febbraio 2017
- DGR n. 611 del 29 aprile 2014: Istituzione del Tavolo Tecnico della Continenza
- Allegato A, DGR nr. 1874 del 22 novembre 2017 Rete Regionale dei Centri per l'incontinenza urinaria e fecale
- AIFA nota 79. Prevenzione fratture osteoporotiche. Determinazione n° 589/2015 del 14/05/2015.
- Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 90 del 06 agosto 2019 "Linee di indirizzo regionali sugli ausili assorbenti". Recepimento.
- Fondazione Italiana Continenza FIC ed. giugno 2022
- Raccomandazioni Farmaci Innovativi Regione Veneto approvate dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013
- Decreto n. 25 del 07.03.2017 _Approvazione PDTA Regionale per i pazienti affetti da Tumore Prostatico
- Delibera del Direttore Generale n. 441 del 25.05.2016 _Prostate Unit
- Modulo Informativo
- Consenso Informato (Prostatectomia Radicale, Open, Laparoscopica Robot Assistita)