



OGGETTO: Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da tumore prostatico – edizione 2023.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Con il presente provvedimento, si approva il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da tumore prostatico, elaborato dalla Rete Oncologica Veneta nell'anno 2023 e volto ad aggiornare le indicazioni contenute nel PDTA approvato con Decreto dell'Area Sanità e Sociale 7 marzo 2017 n. 25.

---

IL DIRETTORE GENERALE

DELL'AREA SANITA' E SOCIALE

VISTA la Legge Regionale 28 dicembre 2018 n. 48 con la quale è stato approvato il Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2019-2023 che, in continuità con la precedente programmazione, ha ribadito l'importanza delle reti cliniche integrate con il territorio e la necessità di garantire a tutti i cittadini del Veneto una uguale ed uniforme accessibilità alle migliori cure sanitarie;

VISTA la Deliberazione della Giunta regionale 19 novembre 2013 n. 2067, con la quale è stata istituita la Rete Oncologica Veneta e attribuito all'Istituto Oncologico Veneto IOV - IRCCS il ruolo di centro Hub per il coordinamento della Rete, in stretta sintonia con le Aziende Ospedaliere di Padova e Verona, delle attività di alta specializzazione ed eccellenza e per altre attività condotte per conto delle Aziende ULSS;

CONSIDERATO che tra i compiti della Rete Oncologica Veneta rientrano la definizione e la condivisione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) per i vari tipi di tumore, nonché l'attivazione dei sistemi di verifica e degli indicatori per il monitoraggio dell'appropriatezza di percorsi di cura e del trattamento oncologico, orientati alla qualità e alla sicurezza del paziente;

CONSIDERATO che la Rete Oncologica Veneta, nell'adempimento dei compiti assegnati, ha attivato un gruppo di lavoro regionale per la definizione di PDTA di riferimento per i pazienti affetti da carcinoma prostatico; partendo da un approccio multidisciplinare e analizzando ogni fase della malattia, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA, successivamente approvato con Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale 7 marzo 2017 n. 25;

CONSIDERATO che l'adozione di una metodologia uniforme ed omogenea in tutto il territorio veneto per la diagnosi e cura dei pazienti affetti da carcinoma prostatico, consente di garantire l'equità delle cure nell'accesso e nell'erogazione delle prestazioni e contestualmente di salvaguardare i bisogni del singolo, ottenendo la migliore sopravvivenza e qualità di vita dei pazienti;

RILEVATO che l'evoluzione clinica e scientifica impongono un aggiornamento periodico dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali, al fine di garantire l'attualità degli stessi e il coinvolgimento di tutte le figure

professionali necessarie per mappare ogni fase del percorso di cura e della malattia, nel rispetto di quanto previsto anche dalle linee guida internazionali e nazionali;

CONSIDERATO che la Rete Oncologica Veneta ha provveduto all'aggiornamento del PDTA per i pazienti affetti da carcinoma prostatico e che il documento elaborato, che costituisce l'**Allegato A** al presente provvedimento, è stato approvato dal Coordinamento Regionale per le Attività Oncologiche (CRAO) nella seduta del 10 agosto 2023;

CONSIDERATO che nella medesima seduta del CRAO è stata rilevata la necessità di monitorare l'applicazione del PDTA su tutto il territorio regionale mediante la collaborazione con il Servizio Epidemiologico Regionale (SER) di Azienda Zero mediante il calcolo degli indicatori del PDTA con cadenza annuale;

RITENUTO, pertanto, di procedere all'approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) di riferimento per i pazienti affetti da carcinoma prostatico, di cui all'**Allegato A**, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto;

RILEVATO, infine, che il PDTA di cui all'**Allegato A** potrà essere oggetto degli eventuali e ulteriori aggiornamenti che si renderanno opportuni alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento;

#### DECRETA

1. di considerare le premesse quali parti integranti e sostanziali del presente provvedimento;
2. di approvare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) di riferimento per i pazienti affetti da carcinoma prostatico, di cui all'**Allegato A**, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto;
3. di incaricare l'Azienda Zero del monitoraggio sul rispetto del PDTA di cui al precedente punto, relazionando in merito la Direzione Programmazione Sanitaria con cadenza annuale;
4. di incaricare la Direzione Programmazione Sanitaria dell'esecuzione del presente atto;
5. di dare atto che il presente decreto non comporta spesa a carico del bilancio;
6. di disporre la pubblicazione del presente atto nel Bollettino Ufficiale della Regione Veneto.

F.to Massimo Annicchiarico





REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

153

del - 7 NOV. 2023

Allegato A al Decreto n.

pag. 1/80



## PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) PER I PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE PROSTATICO - edizione 2023

Elaborato dal Coordinamento Regionale per le Attività Oncologiche (CRAO)



**PREMESSA**

La condizione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governo 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.

Con la delibera n. 2067 del 19 novembre 2013 è stata istituita la Rete Oncologica del Veneto. Nel 2017 un gruppo di lavoro multidisciplinare regionale ha prodotto il primo PDTA regionale per il tumore della prostata che è stato approvato con decreto n. 25 in data 7 marzo 2017.

Da allora la patologia prostatica ha vissuto l'avvento di innumerevoli innovazioni nel campo della diagnosi e della cura del tumore. Alcune di queste - si pensi solo al ruolo della RMN e della PET con PSMA, alla biopsia di fusione, alle novità nella classificazione anatomo-patologica, all'avvento delle nuove terapie ormonali - hanno rappresentato dei veri e propri "game changer" per questa patologia.

Era quindi doveroso che il PDTA del 2017 venisse aggiornato includendo questi cambiamenti vigorosamente entrati nella pratica clinica.

Anche in questo PDTA si pone l'obiettivo di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia, dalla diagnosi alle cure palliative/hospice o follow-up, consolidando il taglio multidisciplinare nella gestione del carcinoma prostatico. Nuove ed essenziali professionalità come quella genetica, dietistica e psicologica sono state infatti incluse, così come abbiamo fortemente voluto la presenza delle associazioni pazienti. È stato ribadito come il processo diagnostico e terapeutico non possa prescindere da un intervento multiprofessionale condensato nell'ambito di "prostate unit". Il percorso di cura qui proposto è stato inoltre integrato dalle ultime raccomandazioni della Commissione farmaci Regionale, in tema di utilizzo di farmaci ad alto costo in Oncologia.

Le indicazioni contenute nel presente documento hanno l'obiettivo di garantire a tutti i cittadini del Veneto equità nelle cure e uniformità nell'approccio diagnostico-assistenziale per i pazienti affetti da tumore della prostata, indicazioni formulate in accordo alle attuali linee guida internazionali e alle buone pratiche cliniche riconosciute come efficaci.

**Prof. Alessandro Antonelli****Dott.ssa****Vittorina****Zagonel**



**Gruppo di Lavoro PDTA Prostata**

**Coordinatori:** Alessandro Antonelli, Vittorina Zagonel

ABU RUMEILEH IMAD	Direttore UOC Radioterapia Oncologica AULSS 3 Ospedale dell'Angelo - Mestre e Ospedale SS Giovanni e Paolo - Venezia
ANTONELLI ALESSANDRO	Professore Ordinario di Urologia Università di Verona – Direttore UOC Urologia Azienda Ospedaliera Università Integrata di Verona
BARUFFI CARLA	UOC Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione AULSS 2 Marca Trevigiana
BASSO UMBERTO	Dirigente Medico UOC Oncologia 1 – Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova
BRUNELLI MATTEO	Professore Associato – Anatomia patologica Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
CELIA ANTONIO	Direttore UOC Urologia Ospedale di Bassano del Grappa AULSS 7 Pedemontana
CICERO CALOGERO	Direttore UOC Radiologia AULSS 7 Pedemontana – Bassano del Grappa
COLFERAI ENNIO	Europa Uomo
DAL MORO FABRIZIO	Professore Ordinario – Direttore UOC Clinica Urologica Azienda Ospedale-Università di Padova
DE VIVO ROCCO	Dirigente Medico UOC Oncologia Ospedale San Bortolo AULSS 8 Berica - Vicenza
EVANGELISTA LAURA	Professore Associato Medicina Nucleare – Dipartimento di Medicina – UOC Medicina Nucleare Azienda Ospedale-Università di Padova
FEDELI UGO	UOC servizio Epidemiologico Regionale e Registri – Azienda Zero
FELTRIN ALESSANDRA	Responsabile UOSD Psicologia Ospedaliera – Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova
FIORICA FRANCESCO	Direttore UOC Radioterapia e Medicina Nucleare AULSS 9 Scaligera - Legnago
GALUPPINI FRANCESCA	Ricercatrice a tempo determinato UOC Anatomia Patologica – Azienda Ospedale-Università di Padova

GUIDOLIN FANNI	Infermiera Stomatopista Riabilitatrice del pavimento pelvico AULSS 2 Marca Trevigiana - Responsabile della delegazione LILT di Castelfranco Veneto
MAGLI ALESSANDRO	Direttore di Radioterapia AULSS 1 Dolomiti Ospedale San Martino - Belluno
MONTAGNA MARCO	Dirigente Biologo UOC Immunologia e diagnostica molecolare oncologica - Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova
MONTEMEZZI STEFANIA	Direttore UOC Radiologia Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
PORRECA ANGELO	Direttore UOC Urologia Oncologica – Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova
RIOLFI MIRKO	Cure Palliative AULSS 9 Scaligera
SALGARELLO MATTEO	Direttore Medicina Nucleare – Ospedale Sacro Cuore Don Calabria IRCCS, Negrar
SERGI GIUSEPPE	Professore Ordinario Direttore UOC Geriatria Azienda Ospedale-Università di Padova
VEDOVI ERMES	Medico Terapia Fisica e Riabilitazione - Azienda Ospedaliera Università Integrata di Verona
ZAGONEL VITTORINA	Direttore UOC Oncologia 1, Direttore Dipartimento Oncologia – Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova
ZIVI ANDREA	Dirigente Medico UOC Oncologia Medica Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

**Coordinatore Rete Oncologica Veneta ROV: Pierfranco Conte**

**Supporto Tecnico Scientifico metodologico ROV: Alberto Bortolami**





**IL PRESENTE TESTO FA RIFERIMENTO AI SEGUENTI DOCUMENTI:**

- Linee guida AIOM "Follow-up" AIOM 2016
- 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.siuoro.it](http://www.siuoro.it))
- Linee Guida FISS Federazione Italiana Sessuologia Scientifica
- "Istituzione e funzionamento del Molecola Tumor Board della Regione del Veneto" Delibera di Giunta Regionale n. 926/2021
- 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 Urologia (ISUP, International Society of Urology)
- 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 del 14/05/2015



- DECRETO DEL DIRETTORE GENERALE DELL'AREA SANITA' E SOCIALE n. 90 del 06 agosto 2019 "Linee di indirizzo regionali sugli ausili assorbenti".  
Recepimento

- Fondazione Italiana Continenza FIC ed. giugno 2022







**INDICE**

**EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA IN VENETO**..... P. 8

**MAPPE**..... P. 17

**NOTE**..... P. 26

**ALLEGATI**..... P. 65

Allegato A al Decreto n. 153 del

10/01/2023

pag. 8/80

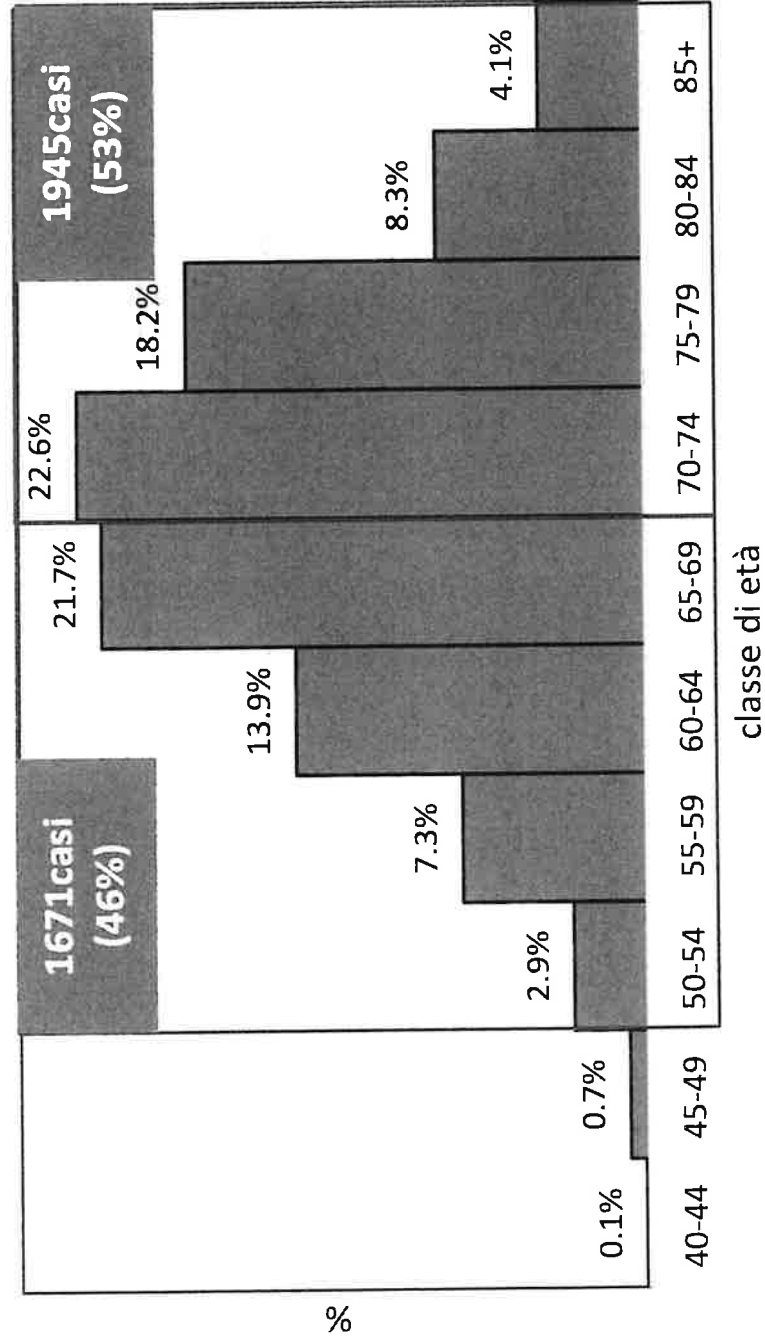


## EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA IN VENETO



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.

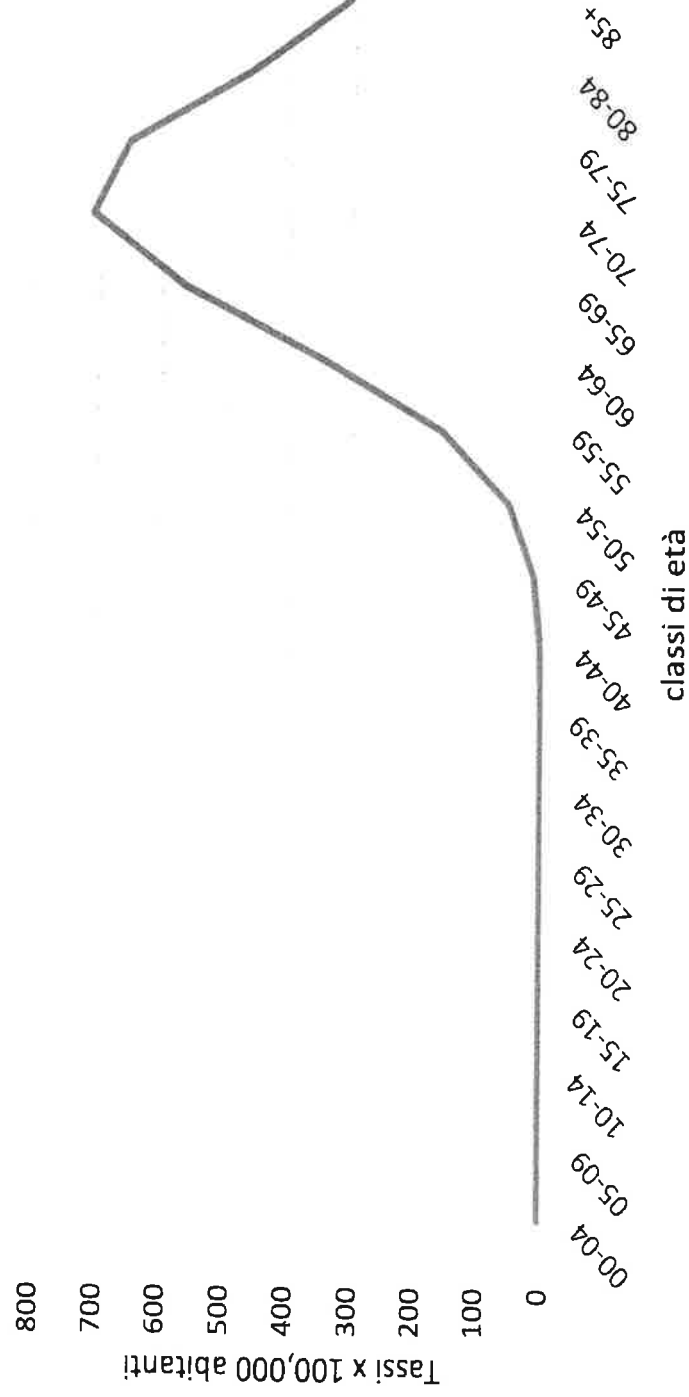
Figura 1. Incidenza annuale del tumore della prostata in Veneto per classe di età alla diagnosi. Periodo 2016-2018.





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 e gli 80 anni (Figura 2).

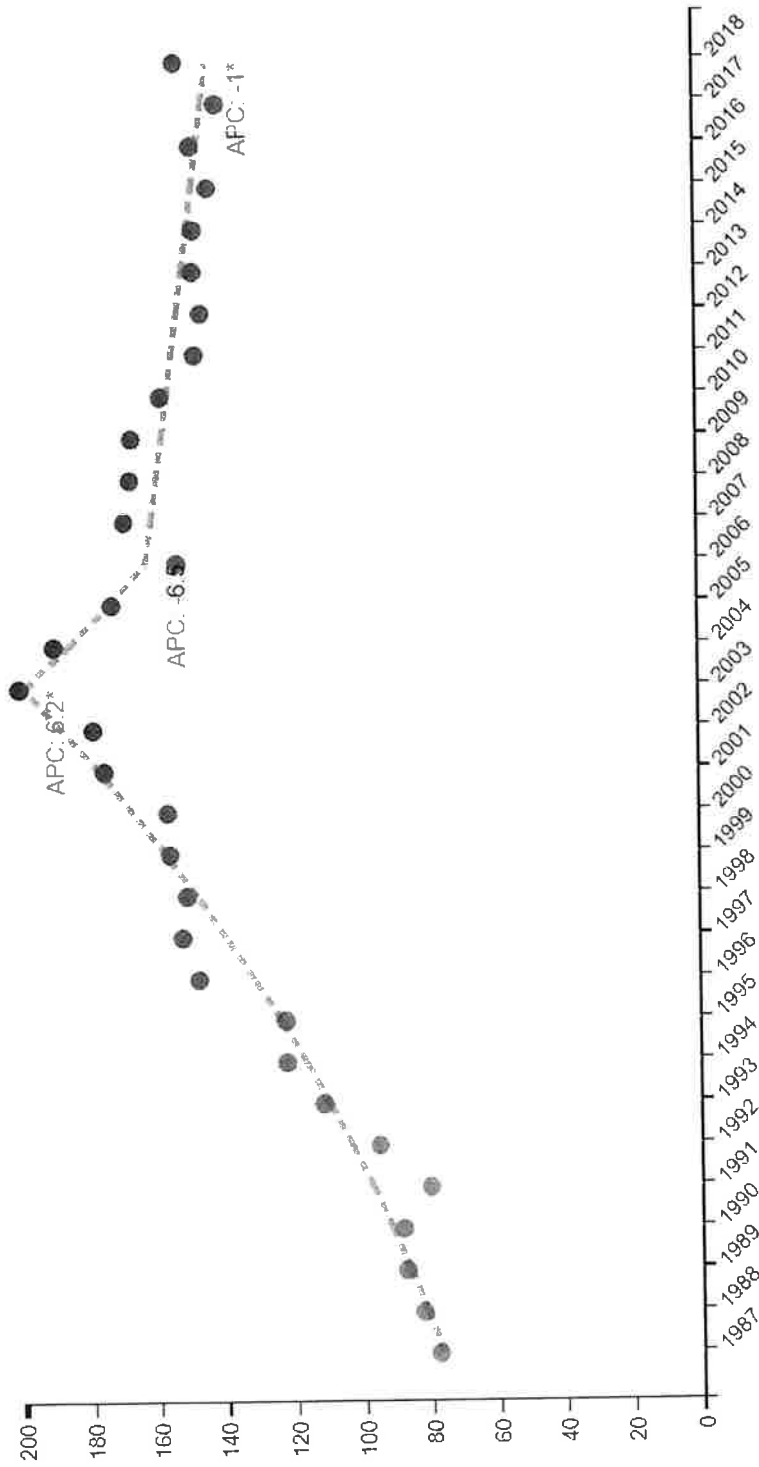
Figura 2. Tassi di incidenza per età del tumore della prostata in Veneto. Periodo 2016-2018.





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 (Figura 3). A partire dal 2003 l'incidenza è diminuita, con una riduzione media annua del 6.5% fino al 2006 e successivamente dell'1%.

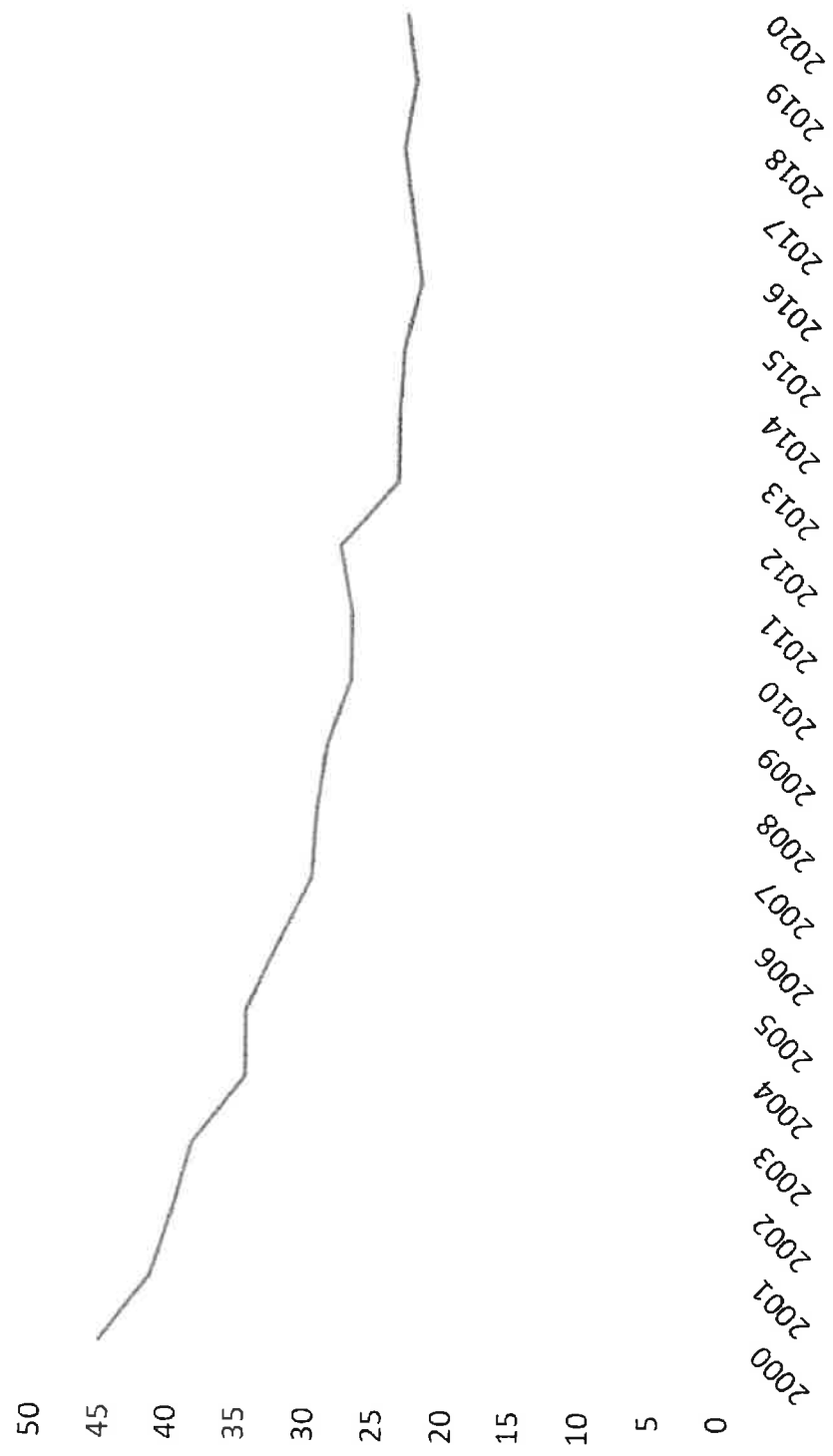
Figura 3. Incidenza del tumore della prostata standardizzata sulla popolazione europea, in Veneto. Anni 1987-2018.





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).

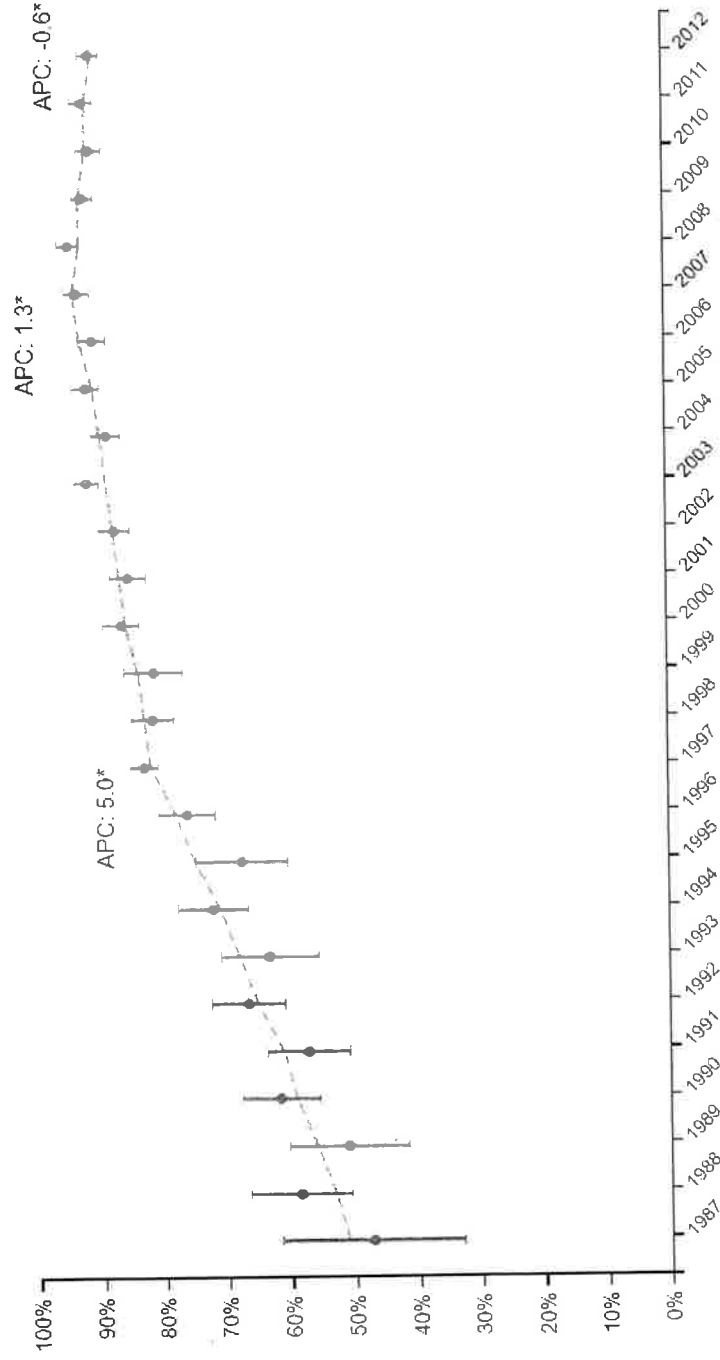
Figura 4. Mortalità per tumore della prostata (tasso standardizzato x100,000) in Veneto. Anni 2000-2020.





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.



\* La sopravvivenza relativa di ogni anno è calcolata suddividendo i casi in ampie classi d'età (15-54, 55-64, 65-74, 75-84, 85+) e come standard è utilizzato quello proposto da Corazzari et al., che permette di confrontare la sopravvivenza nel tempo.



Periodo di diagnosi	1995-1999	2000-2003	2004-2007	2008-2011	2012-2015
Sopravvivenza a 5 anni	81.1%	88.3%	91.7%	92.8%	92.9%

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 (L. Dal Maso et al., 2019).





## **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.



**Interventi di prostatectomia radicale eseguiti in Veneto**

Figura.6 Numero di prostatectomie radicali suddivise per Presidio Ospedaliero del Veneto. Anni 2019-2021.

È da sottolineare come i dati relativi al biennio 2020-2021, nel totale regionale ed ancora di più a livello di singolo presidio ospedaliero, abbiano risentito dall'impatto della pandemia da COVID-19 e della conseguente riorganizzazione delle attività assistenziali nella Regione del Veneto.

Osp. Dimissione	2019	2020	2021
A1	426	304	339
A2	192	186	218
A3	160	187	198
A4	162	200	154
A5	64	53	150
A6	157	138	140
A7	203	202	123
A8	134	135	119
A9	43	75	80
A10	67	57	75
A11	111	85	69
A12	57	63	65
A13	21	39	56
A14	36	48	52
A15	44	63	51
A16	52	34	47
A17	43	50	47
A18	77	43	43
A19	50	45	38
A20	52	31	34
A21	48	34	33
A22	18	14	18
A23	58	20	14
A24	32	20	14
A25		1	13
A26	30	11	5
A27	12	4	4
A28	7	6	4
A29		2	2
A30	2		
A31	6		
A32	11	2	
A33	75		
A34	30		
TOT	2480	2152	2205



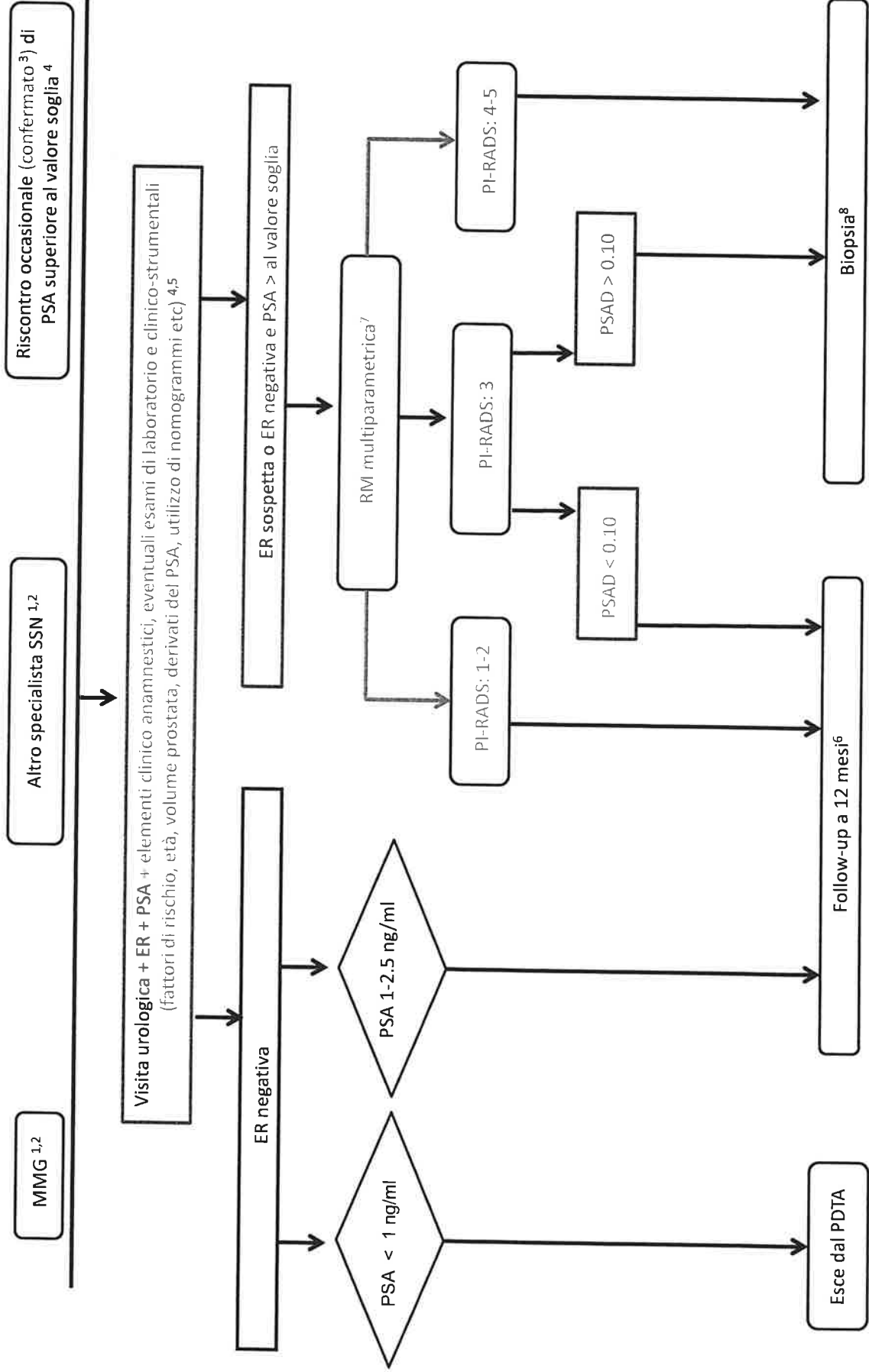
Allegato A al Decreto n. **153** del **- 7 NOV. 2023**

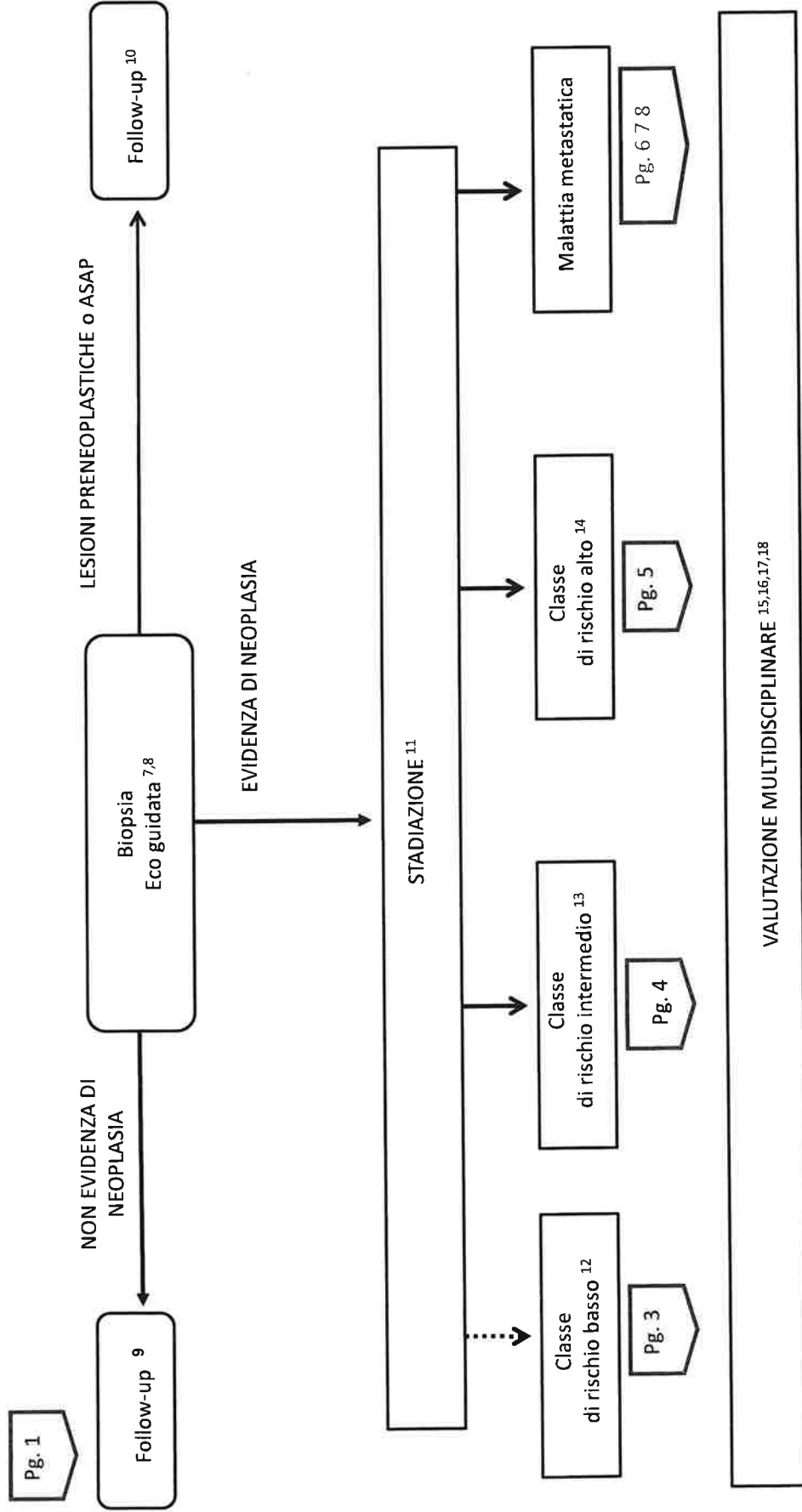
pag. 17/80



## MAPPE

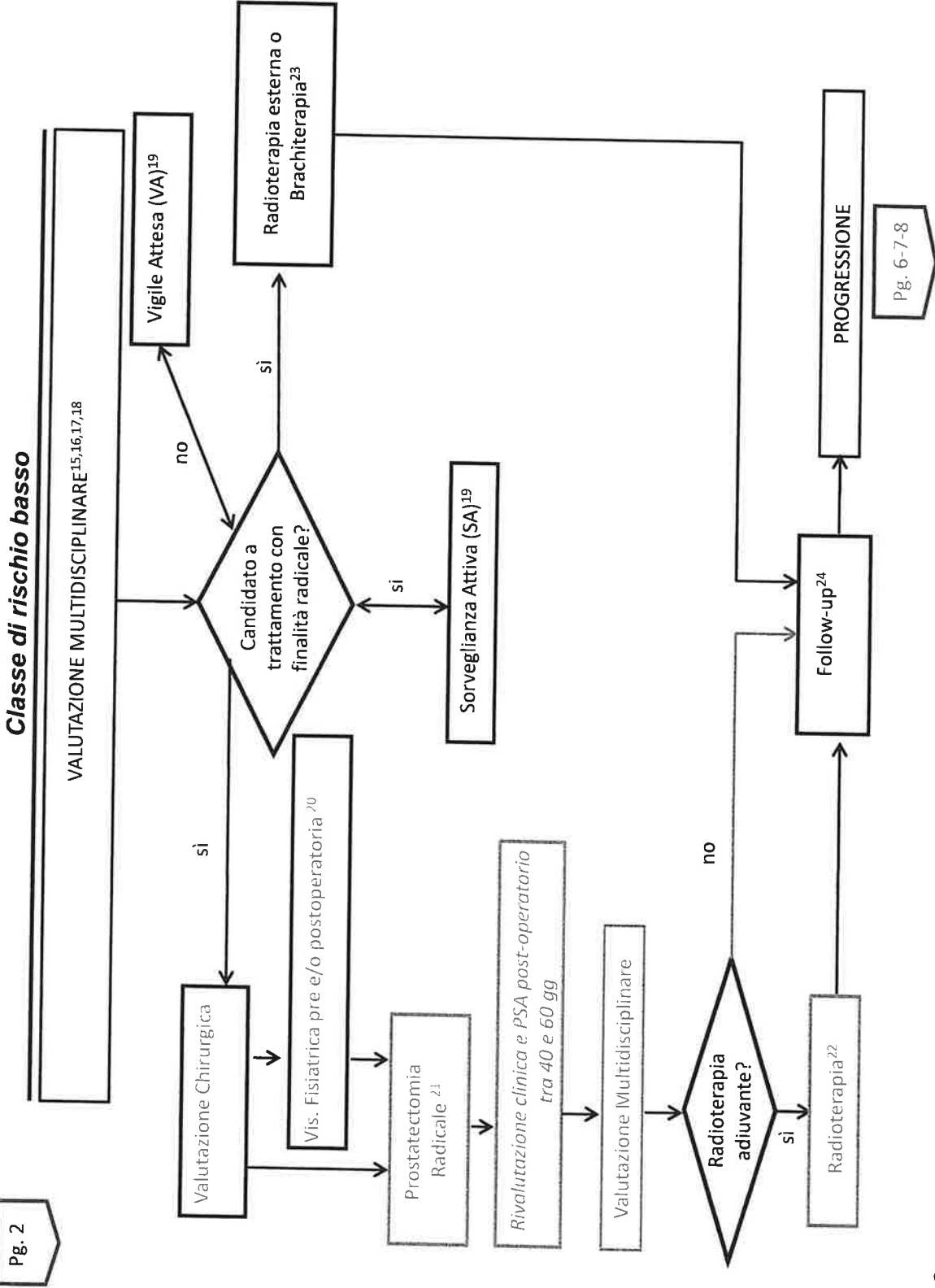




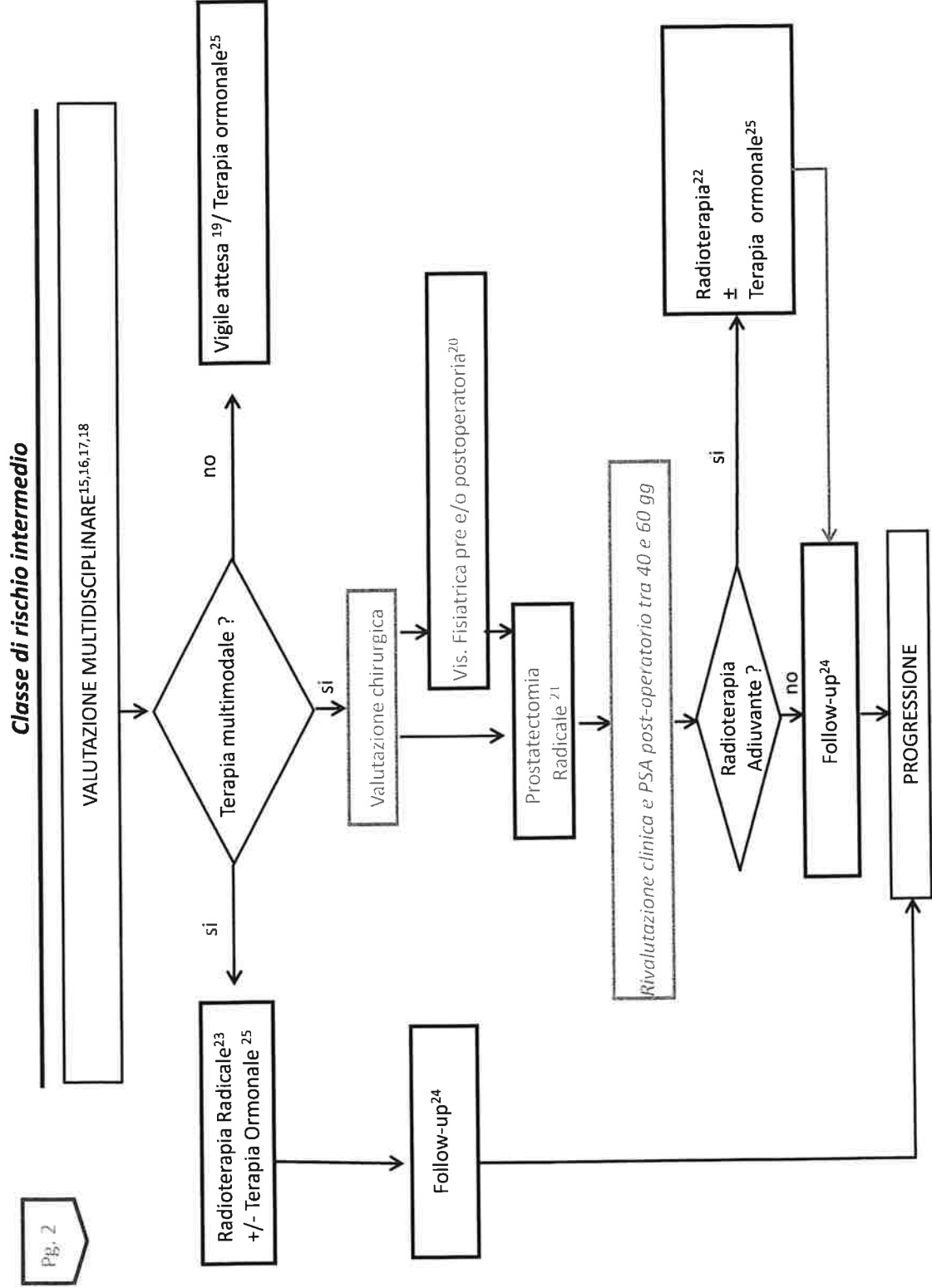




Pg. 2



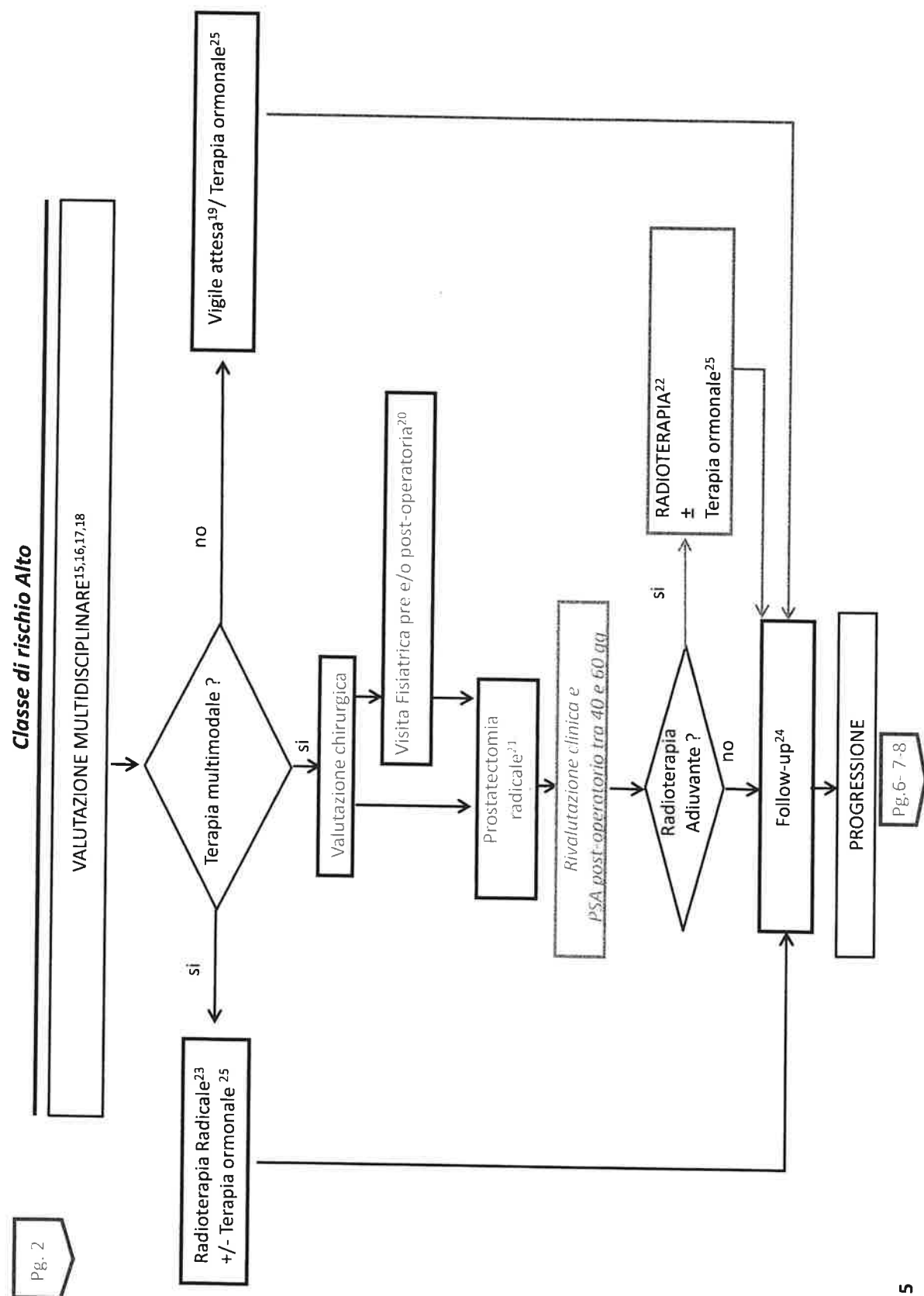
Pg. 3



Pg. 6-7-8

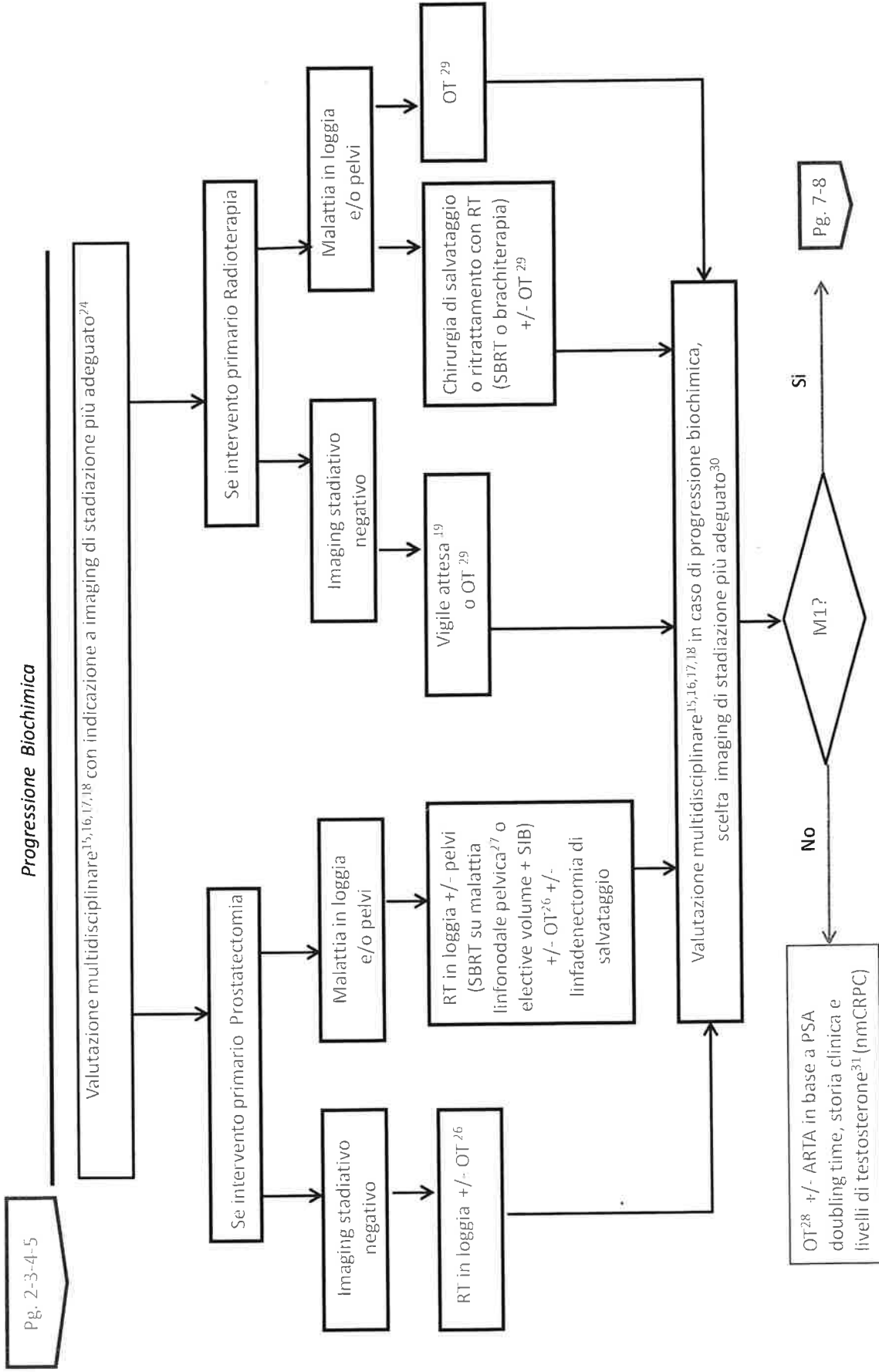


Pg. 2



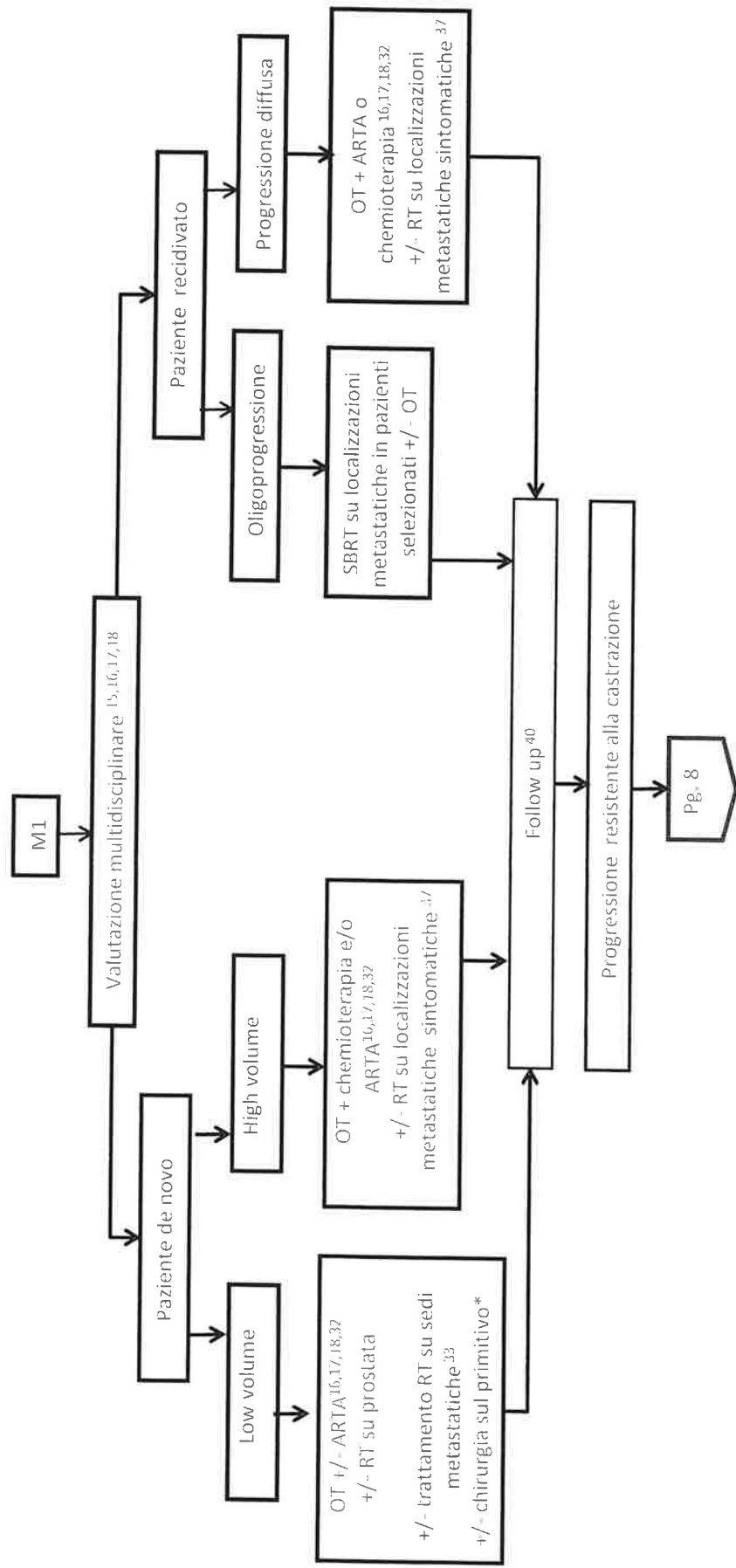
Pg. 5





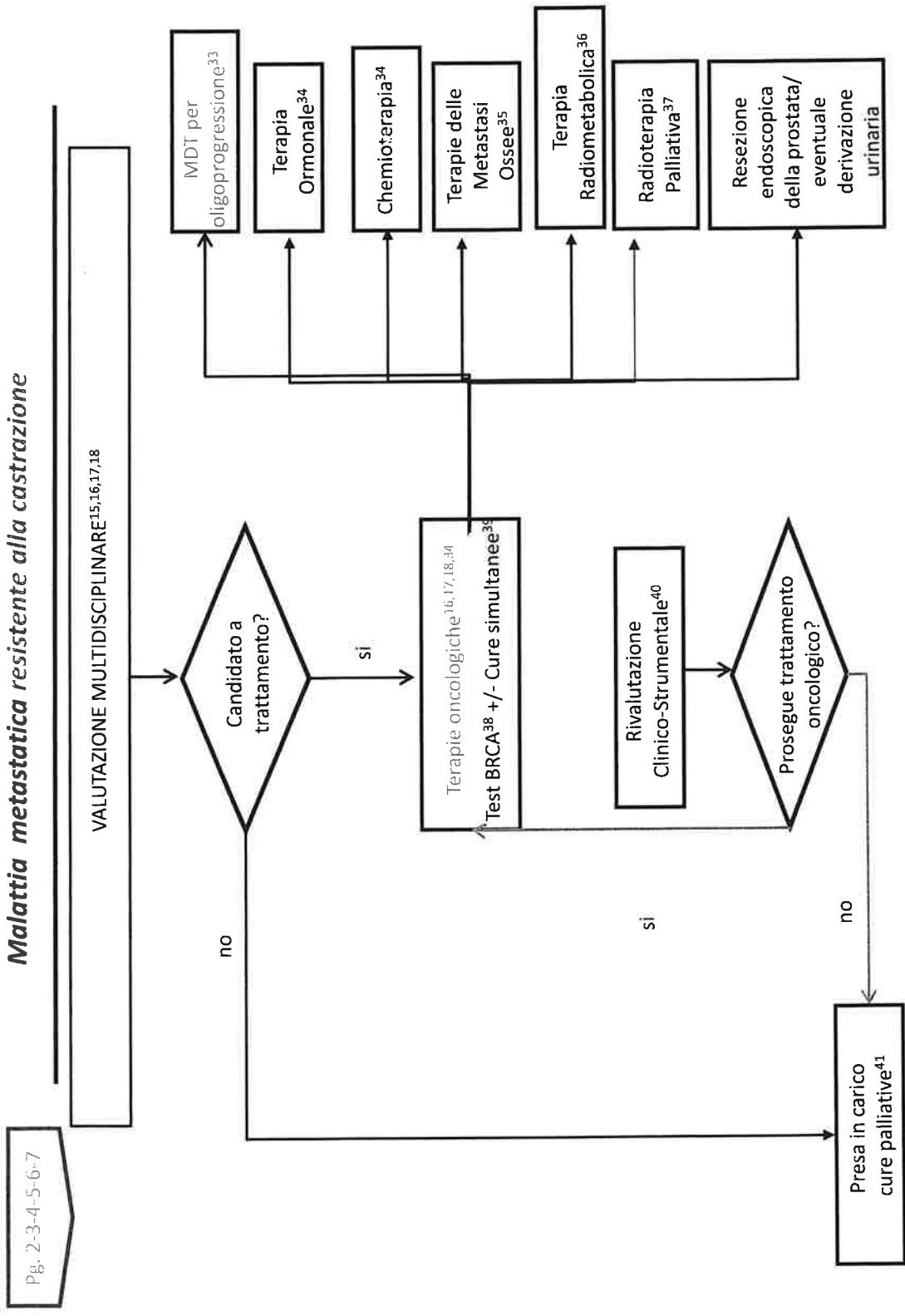


Pg. 2-3-4-5-6 **Malattia metastatica sensibile alla castrazione**





### Malattia metastatica resistente alla castrazione



Allegato A al Decreto n. **153** del - 7 NOV. 2023

pag. 26/80



**NOTE**

453 - 7 NOV. 2023

Allegato A al Decreto n. 453 del

pag. 27/80



## 1) DIAGNOSI PRECOCE E FATTORI DI RISCHIO

Attualmente lo screening della Prostata non è compreso tra i Programmi di Screening Organizzati identificati nei Livelli Essenziali di Assistenza, di cui al DPCM 12 gennaio 2017.

Le recenti Raccomandazioni del Consiglio dell'Unione Europea (2022/0290 NLE), in considerazione delle evidenze preliminari e della quantità significativa di screening opportunistici in corso, suggeriscono per lo screening della prostata "un approccio graduale, che comprenda la sperimentazione e ulteriori ricerche per valutare la fattibilità e l'efficacia dell'attuazione di programmi organizzati".

Anche il Piano Oncologico Nazionale 2023-2027, approvato dalla Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, nella seduta del 26 gennaio 2023, fa riferimento al recepimento delle suddette raccomandazioni europee e riporta, all'interno degli obiettivi strategici, "la valutazione di modelli e protocolli tecnico organizzativi per questo ambito di patologia".

Le evidenze scientifiche hanno dimostrato come un intervento di diagnosi precoce in soggetti asintomatici con determinati fattori di 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 aggiunge la disponibilità di percorsi diagnostici basati sulla RMN 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, interventi di diagnosi precoce dovrebbero essere proposti 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.

2) 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.

3) Un singolo valore elevato di **PSA** deve essere confermato, possibilmente nello stesso laboratorio, prima di qualunque decisione clinica. La ripetizione dell'esame dovrebbe essere eseguita evitando possibili fenomeni confondenti (es. coesistenti flogosi, infezioni, recenti traumi 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 (vedi 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.

4) 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.



REC. 153  
1 NOV 2012

**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).

**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.

**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  $\leq 15$  secondi.

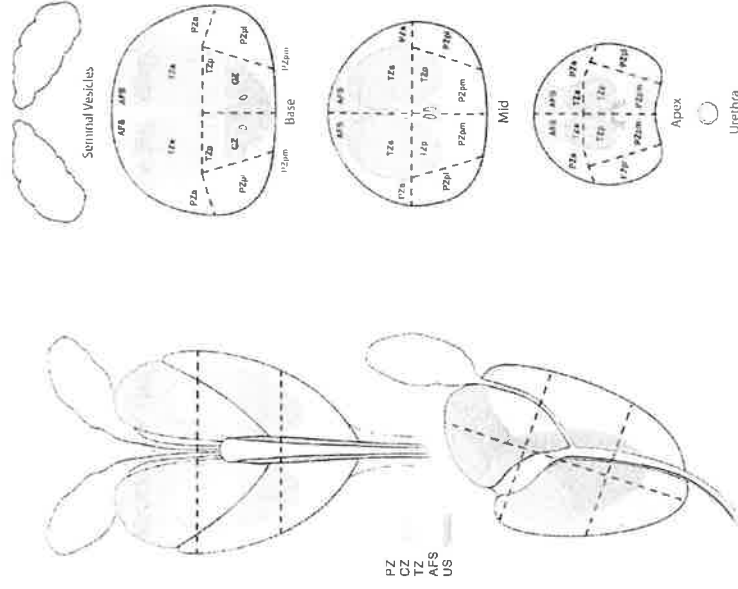
Per l'esame di RMN della prostata, secondo le più recenti indicazioni, non è più necessario includere la "spettroscopia". La RMmp della prostata deve, di contro, essere eseguita con apparecchiature da 1,5 Tesla o da 3 Tesla. Quelle da 3 Tesla presentano un migliore rapporto segnale rumore ed una maggiore risoluzione spaziale rispetto a quelle da 1,5 Tesla; peraltro queste ultime, se dotate di gradienti elevati e bobine a più canali di ricezione ( $\geq 16$ ) 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.





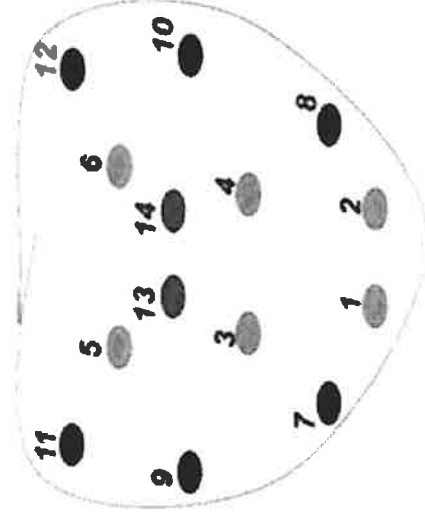


Questo modello di segmentazione usato nel PI-RADS 2.1 divide la ghiandola prostatica in tre porzioni: base, intermedia ed apice con a sua volta una distinzione in zona periferica (PZ), zona transizionale (TZ), stroma fibro-muscolare anteriore (AFS) e zona centrale (CZ) anteriore/postero-mediale/postero/laterale,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





8) La **BIOPSIA** della prostata viene eseguita 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 da un RMN refertata da un radiologo esperto, per identificare aree sospette per tumore.



Sestante classico in regione periferica  
• Sestante laterale in regione periferica  
• 2 cores in regione di transizione

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. La scelta è a discrezione dello specialista ma, ad oggi, un significativo numero di evidenze favorisce l'approccio trans-perineale per il ridotto rischio infettivo a parità di tollerabilità e capacità diagnostica (Allegato 4).

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](http://www.siuo.it)) allineate alle Raccomandazioni Internazionali della Società Internazionale di Urologia (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 (intraduttale, 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 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 immunohistochimiche quali le citocheratine ad alto peso molecolare, quali ad esempio CK34βE12, p63 o CK5 ed alpha-methylacyl coenzymase 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 piu 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.





**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).

**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.

**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. La più recente stadiazione TNM del tumore della prostata è riportata in allegato 5.

**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. Nella proposta della NCCN vi sono ulteriori stratificazioni.

**12) RISCHIO BASSO** (devono essere presenti tutti e tre i parametri):

- Valori di PSA pre-trattamento  $\leq 10$  ng/ml,
- Gleason Score sul prelievo bioptico inferiore a 7, Gleason Score 6 e Gruppo Grade 1,
- Stadio clinico cT1-T2a.

**13) RISCHIO INTERMEDIO** (se presente uno dei tre parametri):

- Valori di PSA compreso tra 10 e 20 ng/ml,
- Gleason score sul prelievo bioptico uguale a 7, Gleason score 7 e Gruppo Grade 2-3,
- Stadio clinico cT2b- cT2c.

**14) RISCHIO ALTO:**

**Localizzato**

- Valori di PSA superiori a 20 ng/ml,
- Gleason Score sul prelievo bioptico maggiore di 7 o Gruppo Grade  $\geq 4$ ,
- Stadio clinico cT2c.





**Localmente avanzato**

- Qualsiasi PSA,
- Qualsiasi Gleason Score sul prelievo bioptico,
- Stadio clinico cT3-cT4 oppure cN+.

**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.

Sebbene le linee guida pongano dei vincoli nel numero di pazienti/anno presi in carico e nel tempo dedicato dai singoli professionisti che fanno parte del *team* multidisciplinare, a garanzia della qualità delle decisioni (Valdagni et al., 2015), è auspicabile che in tutti i dipartimenti oncologici delle aziende sanitarie venga costituito un gruppo multidisciplinare di uro-oncologia.

Il core team multidisciplinare è costituito da:

- Urologo (con competenze anche andrologiche)
- Radioterapista Oncologo dedicato
- Oncologo medico dedicato
- Patologo esperto di neoplasie della prostata dedicato
- Case manager.

In relazione alla fase della malattia, vengono coinvolte altre figure professionali, in particolare: radiologo interventista, medico nucleare, fisiatra e fisioterapista, psicologo, medico palliativista, geriatra.

#### **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. Con il medesimo obiettivo è raccomandata la rivalutazione periodica, in corrispondenza del trattamento che sarà organizzata sulla base della disponibilità dei Servizi, ovvero demandata a specifica richiesta del paziente, se adeguatamente informato e in grado di mantenere livelli ottimali di empowerment.







## 17) ASPETTI NUTRIZIONALI

I principali fattori di rischio non modificabili per il carcinoma della prostata sono età, razza e familiarità ma esistono anche dei fattori di rischio modificabili legati agli stili di vita e all'alimentazione. Una sana alimentazione sembra efficace non solo per la prevenzione del tumore della prostata ma anche, e in misura maggiore, per migliorarne la prognosi. L'associazione tra sovrappeso, obesità e carcinoma prostatico è complessa e i meccanismi non sono ancora del tutto chiariti. Ma emerge in maniera sempre più forte che chi ha un peso elevato tende ad avere una prognosi peggiore dopo la diagnosi. Il sovrappeso, e più ancora l'obesità, tendono a modificare i livelli circolanti di alcuni ormoni come l'insulina, l'IGF-1, la leptina e di varie molecole ad azione infiammatoria. Queste alterazioni sono associate alla crescita della massa tumorale e alla progressione della malattia. Inoltre in corso di terapia gli effetti cardiovascolari sembrano essere strettamente correlati alla sindrome metabolica causata o aggravata dall'androgeno-soppressione, caratterizzata da un incremento del tessuto adiposo sottocutaneo e del colesterolo HDL.

**Fattori di rischio:** Numerosi fattori esogeni/ambientali sono stati associati al rischio di sviluppare PCa o discussi come eziologicamente importanti per la progressione da malattia latente a clinicamente significativa. Uno studio su uomini giapponesi ha dimostrato un rischio di PCa inferiore rispetto agli uomini del mondo occidentale. Tuttavia, dopo essersi trasferiti in California, il loro rischio di PCa è aumentato, diventando simile a quello degli uomini americani, il che implica un coinvolgimento di fattori ambientali o dietetici. Nonostante queste evidenze, attualmente non sono disponibili interventi di prevenzione dietetici o farmacologici.

**Sindrome metabolica:** Singoli fattori diagnostici per sindrome metabolica come ipertensione ( $p = 0,035$ ) e circonferenza della vita  $> 102$  cm ( $p = 0,007$ ) sono stati associati ad un maggior rischio di PCa, ma al contrario, avere  $\geq 3$  fattori diagnostici comporta un rischio ridotto (OR: 0,70, IC 95%: 0,60-0,82).

**Diabete / metformina:** In studi di popolazione, l'utilizzo di metformina (ma non di altri ipoglicemizzanti orali) è risultato associato ad un rischio ridotto di diagnosi di PCa (OR: 0,84, IC 95%: 0,74-0,96). In 540 pazienti diabetici studiati nello studio Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE), l'utilizzo di metformina non è risultato significativamente associato a PCa (OR: 1,19;  $p = 0,50$ ).

**Colesterolo / statine:** Una meta-analisi di 14 studi prospettici non ha dimostrato un'associazione tra colesterolo totale, HDL, LDL e rischio di PCa. Inoltre, i risultati dello studio REDUCE non hanno mostrato un effetto protettivo delle statine sul rischio di PCa.

5707  
NON  
- 7



Allegato A al Decreto n. del

pag. 40/80

**Obesità:** Nello studio REDUCE, l'obesità è risultata essere un fattore protettivo per malattia a basso grado (OR: 0,79;p=0,01), ma al contrario conferiva un rischio maggiore di PCa ad alto grado (OR: 1,28; p = 0,042). Questo effetto sembra principalmente spiegato dai fattori che concorrono a definire l'indice di massa corporea (BMI), con i fattori ambientali che sembrano avere un'importanza maggiore di quelli genetici.

**Fattori dietetici:** Numerosi fattori dietetici sono stati studiati come potenzialmente associati al tumore alla prostata. 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 biochimici nutrizionali (albumina, prealbumina, proteina C-reattiva), oltre che di una adeguata attività fisica quotidiana.

È indicata la consulenza nutrizionale al riscontro di:

- calo ponderale involontario > 5% del peso abituale nell'ultimo mese precedente
- calo ponderale involontario > 10% del peso abituale nei 6 mesi precedenti
- BMI < 22 per pazienti di età superiore a 65 anni
- > 40 (grave obesità)
- > 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
- riduzione marcata degli introiti alimentari/digiuno per un periodo > 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.

L'intervento nutrizionale può essere effettuato mediante:

- counseling nutrizionale per correggere/migliorare lo stato nutrizionale
- uso di supplementi nutrizionali orali
- nutrizione enterale mediante SNG, PEG o digiunostomia
- nutrizione parenterale.

La scelta da preferire è sempre la via naturale rispetto a quella artificiale e la via enterale rispetto alla parenterale.

Il supporto nutrizionale deve seguire le indicazioni AIOM/SINPE.

#### **18) VALUTAZIONE PAZIENTI DI ETA' 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; *allegato 6*) 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 fisiatrica 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.

#### **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 (VA) o sorveglianza attiva (SA).

- **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 bioptico corretto. Il follow-up prevede la rideeterminazione del PSA, il controllo clinico, la biopsia confermativa 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 sottostante viene proposto un programma di sorveglianza attiva condiviso dal gruppo estensore del PDTA.

**Criteria 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 linfovascolare 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 bioptici; tipo istologico; presenza/assenza di carcinoma intraduttale e/o pattern cribriforme; Gleason score primario e secondario/peggiore (per frustolo bioptico 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 linfovascolare, 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 bioptico iniziale.

**Analisi molecolare tumorale**

Opzionale: può essere utilizzata per confermare la candidabilità dei pazienti all'AS.



**Protocollo di AS**

**PSA**

**ER**

**mpMRI**

**Biopsie prostatiche**

ogni 6 mesi

ogni 12 mesi

ogni 12 mesi

- 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.
- Distress psicologico e scelta del paziente.
- Progressione tumorale:
  - Riconcontro 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.

**Indicazioni al trattamento**

**attivo**

**Conclusione dell'AS**

Raggiungimento di un'aspettativa di vita inferiore 10 anni.

## **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 Fisiatrica:

- 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, incentrato sul complesso muscolare dell'uretra SUE e del pavimento pelvico anteriore (Elevatore dell'ano, pubo-rettale e bulbo-cavernoso) 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 di). I pazienti necessitano della guida di un terapista professionista per imparare ad isolare correttamente e contrarre in maniera specifica i muscoli del pavimento pelvico. Inoltre, la guida e l'incoraggiamento del terapista 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.

## 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 "minimally 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.





### Riabilitazione Sessuale Post PR

Nonostante i continui miglioramenti nell'approccio anatomico chirurgico della tecnica PR, la disfunzione erettile (DE) rappresenta ancora la complicità 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. erectile 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 costruito 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.

## 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 che 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.

## **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 con intento concomitante ed adiuvante alla radioterapia migliora la 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.

#### **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 (Allegato 1). 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 ristadiazione 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  $\geq 4$  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 indicato 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.

## 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.



## **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 ristadiazione 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 SPOORT 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+.

## **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. 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).

## 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 anatomo-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 testosterone <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



diffusa ed inclusa 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).

## **29) TERAPIA ORMONALE DOPO RADIOTERAPIA CON INTENTO RADICALE**

La recidiva biochimica, in presenza di prostata in sede, è definita dall'aumento del PSA  $\geq 2$  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 una ripresa solo locale di malattia deve essere preso in considerazione come prima opzione un ritrattamento con EBRT mediante trattamento guidato dalle immagini spinto (marcatori fiduciali ed eventuale distanziatore rettale) o in casi selezionati con brachiterapia di salvataggio.

## **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.






### 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 antiassorbitiva preventiva (bisfosfonati o denosumab, Nota AIFA 79), nonché a monitoraggio delle eventuali comorbidità cardiovascolari (rischio di sindrome metabolica), e programma educazionale (sospensione dal fumo, adeguata alimentazione, attività fisica quotidiana) (allegato 2).

### 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 (ricidiva 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'orchietomia bilaterale. L'orchietomia 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*”. 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 antiassorbitiva preventiva (bisfosfonati o denosumab, Nota AIFA 79), nonché a monitoraggio clinico delle eventuali comorbidità cardiovascolari.

### **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 di 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 ( $\leq 3$  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 ( $\leq 3$  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 ( $\leq 3$  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.

#### **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 paziente precedentemente trattati con Docetaxel (Allegato 3)

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.

### **35) TRATTAMENTO DELLE METASTASI SCHELETRICHE**

In presenza di coinvolgimento scheletrico è opportuna una valutazione specialistica nell'ambito della Prostate Unit e ove disponibile dal gruppo multidisciplinare di osteo-oncologia (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.





### **36) TERAPIA RADIOMETABOLICA**

Per i pazienti con sole metastasi scheletriche sintomatiche, può essere indicato l'utilizzo di alfaradin-radio 223, dopo precedente terapia con ARTA e chemioterapia con Docetaxel (se paziente fit per chemioterapia), per 6 cicli totali. Il trattamento con alfaradin-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.

### **37) RADIOTERAPIA PALLIATIVA PER LA MALATTIA AVANZATA**

In presenza di lesioni scheletriche, linfonodali o in altre sedi, soprattutto se sintomatiche, può essere considerata la radioterapia a scopo palliativo, a fasci esterni, la cui modalità sarà definita sul singolo paziente in base ai sintomi, storia clinica ed estensione di malattia. Possono inoltre essere attuate anche tecniche di radiologia interventistica (radiofrequenze o altro). Questi trattamenti possono essere applicati in tutte le fasi di malattia metastatica, con intento terapeutico (malattia oligometastatica) o palliativo (malattia estesa).

### **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. 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 (micocounseling) 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.

### **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 nel 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 e dell'UOC Cure Palliative.

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.

Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, si raccomanda di: strutturare all'interno del Centro che ha in cura il paziente un ambulatorio di cure simultanee, in cui opera un team multidisciplinare (medico oncologo, medico radioterapista, medico palliativista, nutrizionista o dietista, psicologo, infermiere) per la valutazione dei bisogni del paziente e l'attivazione del PAI per la prosecuzione delle cure di supporto a domicilio, con attivazione dei servizi territoriali, ove necessario. Importante inoltre condividere una procedura delle modalità organizzative del servizio. L'ambulatorio di cure simultanee viene strutturato in modo da garantire l'accoglienza in base alla numerosità dei pazienti che afferiscono all'oncologia, di norma settimanale, 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.

#### **40) RIVALUTAZIONE CLINICO-STRUMENTALE**

Quali esami debbano essere eseguiti e quando, per valutare l'andamento della malattia metastatica in corso di trattamento sistemico, non sono codificati 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 (Allegato 2). 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 paradosso 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 alpha-radin-radio 223).

#### **41) CURE PALLIATIVE SPECIALISTICHE**

Intendiamo 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, 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.

#### **42) TERAPIE SPERIMENTALI**

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.

Attualmente gli ultrasuoni ad alta intensità (high-intensity focused US - HIFU), la crioterapia e la terapia focale fotodinamica utilizzate per l'ablazione dell'intero tessuto prostatico o di un solo lobo possono contare su evidenze sufficienti come terapie primarie o per il trattamento delle recidive locali dopo radioterapia. Tali trattamenti soffrono di possibili effetti collaterali e sequele anche gravi, specialmente a carico dell'uretra e del retto (stenosi, fistole) e devono pertanto essere svolti solo presso centri di riferimento. Non vi sono attualmente dati comparativi per poter giudicare l'effetto oncologico a lungo termine rispetto ai trattamenti convenzionali.

La focal therapy conta su queste ed altre fonti energetiche (es ciberknife). Le evidenze mostrano come il profilo di tossicità sia estremamente favorevole, ma mancano dati circa i risultati oncologici a medio e lungo termine e manca un confronto con i risultati dei trattamenti consolidati. Pertanto, questa strategia dovrebbe essere condotta solo in centri con esperienza e solo nell'ambito di un trial clinico registrato ed approvato.



Allegato A al Decreto n. del - 7 NOV. 2023

pag. 65/80



**ALLEGATI**



**ALLEGATO 1: 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 biomorali (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 IIC (per valori di PSA $\geq 1$ 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: Programma da condividere con il Medico di Medicina Generale; tenere in considerazione opportunità di eseguire anche controlli di sintomi ed esami a distanza (Telemedicina)



**ALLEGATO 2: 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>- PSA e testosterone ogni 3-6 mesi</li> <li>- visita ogni 6-12 mesi (3 mesi se in terapia con ARTA)</li> <li>- Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo (calcio, fosfato, PTH, vitamina D) ogni 6-12 mesi</li> <li>- 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</li> <li>- 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</li> <li>- Counseling nutrizionale</li> <li>- Valutazione psicologica</li> <li>- G8 e VGM (se età &gt; 70 anni)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Densitometria ossea ogni 18-24 mesi</li> <li>- visita cardiologica in base a condizioni cliniche, ed evoluzione di malattia</li> </ul>
<p><b>B) Pazienti con malattia metastatica in terapia di deprivazione androgenica, ARTA, chemioterapia, PARP inibitori, terapie radiometaboliche, etc</b></p>	





VALUTAZIONI PRINCIPALI	VALUTAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Visita, emocromo e funzione renale: ad ogni ciclo.</li> <li>- PSA ed esami ematochimici completi: ogni 3 mesi.</li> <li>- Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 6-12 mesi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- visita cardiologica basale e poi in relazione a evoluzione clinica.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Scintigrafia ossea: in relazione ai sintomi, storia clinica e andamento PSA.</li> <li>- TC torace/addome: in base ai sintomi, storia clinica e andamento PSA; ogni 3-4 mesi in presenza di malattia viscerale.</li> <li>- PET/CT con colina o PSMA: solo in pazienti selezionati in relazione a decorso clinico, sedi di malattia e risultati degli esami radiologici precedenti.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- altri esami radiologici su indicazione.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Counseling nutrizionale.</li> <li>- Supporto psicologico.</li> <li>- G8 e VGM (se età &gt; 70 anni).</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Per malattia scheletrica: valutazione ortopedico/endocrinologo.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avvio ambulatorio di cure simultanee (in base ai sintomi e comorbidità).</li> <li>- Attivazione dei servizi territoriali (in base ai bisogni).</li> </ul>	



**ALLEGATO 3: 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  LHRH analogo (+ AA nelle prime 4 settimane) o LH-RH antagonista + Docetaxel x 6 cicli	Vedi malattia resistente alla castrazione  Vedi malattia resistente alla castrazione	-
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	
Mai trattati con docetaxel o ARTA	Abiraterone + Prednisone Enzalutamide Docetaxel + Prednisone +/- Ac. Zoledronico o denosumab (se metastasi ossee)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel + Prednisone</li> <li>• Abiraterone +Prednisone</li> <li>• Enzalutamide</li> <li>• Cabazitaxel+ Prednisone</li> <li>• Olaparib (in BRCA mutati)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olaparib (in BRCA mutati)</li> <li>• Alpharadin (Radio 223)</li> <li>• Carboplatino</li> <li>• Docetaxel + Prednisone</li> <li>• (re-challenge)</li> </ul>
Pre-trattati con docetaxel in fase sensibile alla castrazione	Abiraterone + Prednisone Enzalutamide Cabazitaxel + prednisone +/- Ac. Zoledronico o denosumab (se metastasi ossee)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abiraterone +Prednisone</li> <li>• Enzalutamide</li> <li>• Cabazitaxel+ Prednisone</li> <li>• Alpharadin (Radio 223)</li> <li>• Olaparib (in BRCA mutati)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olaparib (in BRCA mutati)</li> <li>• Carboplatino</li> <li>• Docetaxel + Prednisone</li> <li>• (re-challenge)</li> </ul>
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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olaparib (in BRCA mutati)</li> <li>• Cabazitaxel+ Prednisone</li> <li>• Alpharadin (Radio 223)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olaparib (in BRCA mutati)</li> <li>• Carboplatino</li> <li>• Docetaxel + Prednisone</li> <li>• (re-challenge)</li> </ul>



**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.





**ALLEGATO 4: 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)



**ALLEGATO 5: 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' <i>imaging</i> 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



**ALLEGATO 6: G8 screening tool per il paziente anziano (Bellera CA, et al. Ann Oncol 2012)**

Domande	Possibili risposte
<p><b>A</b> 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?</p>	<p>0: grave riduzione 1: moderata riduzione 2: normale assunzione</p>
<p><b>B</b> Perdita di peso durante gli ultimi 3 mesi?</p>	<p>0: riduzione &gt;3kg 1: sconosciuta 2: riduzione fra 1 e 3 kg 3: non perdita di peso</p>
<p><b>C</b> Movimento</p>	<p>0: letto o poltrona 1: in grado di alzarsi dal letto/sedia ma senza uscire 2: esce</p>
<p><b>E</b> Problemi Neuropsicologici (anamnestico) Se sospetto, rimandare compilazione a dopo invio allo specialista (Neurologo)</p>	<p>0: demenza o depressione severa 1: demenza o depressione moderata/lieve 2: non problemi psicologici</p>





F	Body Mass Index (peso in kg/altezza in m <sup>2</sup> )	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: si 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



**ALLEGATO 7: ELENCO INDICATORI**

INDICATORE	FASE/EPISODIO	FONTE	BENCHMARK	SIGNIFICATO	A CURA DI	RILEVABILE ATTRAVERSO FLUSSI AMMINISTRATIVI O DOCUMENTAZIONE CLINICA
1. % di pazienti con PSA confermato ad almeno 1 settimana di distanza	Diagnosi	Linee Guida EAU e AIOM	>90% dei pz	Presenza di tumore	Urologo	DOCUMENTAZIONE CLINICA
2. Tempo intercorso tra il giorno della biopsia e la consegna del referto isto patologico	Diagnosi	Parere esperti	< 20 giorni	Adeguatezza tempi refertazione	Anatomo-patologo	FLUSSO AMMINISTRATIVO
3. % di pazienti sottoposti a TC addome completo con MDC	Stadiazione	Linee guida	>90% del pz a rischio intermedio/alto	Adeguatezza della stadiazione	VM	FLUSSO AMMINISTRATIVO
4. Biopsia preceduta da RM	Stadiazione/ intervento	Parere esperti	> 90 %	Adeguatezza stadiazione	Urologo	FLUSSO AMMINISTRATIVO
5. % pazienti che necessitano di un ulteriore ricovero entro 30 giorni dall'intervento	Chirurgia	AGENAS	< 5 %	Qualità dell'intervento	Urologo	FLUSSO AMMINISTRATIVO
6. N° PET con PSMA/anno	Follow-up	Parere esperto	Volumi da valutare	Appropriatezza follow-up	Medico Nucleare	FLUSSO AMMINISTRATIVO
7. N° prostatectomie/anno	Chirurgia	AGENAS/ DOC PCU	> 50 procedure/anno	Expertise team chirurgico	Urologo	FLUSSO AMMINISTRATIVO
8. N° nuovi pazienti presi in carico/anno	Oncologia Medica	Doc PCU	> 50	Expertise team oncologia medica	Oncologo	DOCUMENTAZIONE CLINICA





9. % pazienti con malattia avanzata, in cure simultanee	Oncologia Medica/ Radioterapia	Documento AIOM cure simultanee	>70%	Appropriatezza delle cure	Oncologo	DOCUMENTAZIONE CLINICA
10. % pazienti che hanno ricevuto terapia medica negli ultimi 30 giorni di vita	Oncologia Medica	Letteratura Documento Regionale	Audit regionale 2013 < 10%	Appropriatezza delle cure	Oncologo	FLUSSO AMMINISTRATIVO
11. % pazienti in cure palliative domiciliari negli ultimi 60 giorni di vita	Oncologia Medica/Radioterapia	Letteratura Documento Regionale	>70%	Appropriatezza setting di cura a fine vita	Oncologo/radioterapista	FLUSSO AMMINISTRATIVO

L'algoritmo di calcolo e la rilevazione degli "indicatori rilevabili dal flusso amministrativo" sono di competenza del Servizio Epidemiologico Regionale (SER) di Azienda Zero con cadenza almeno annuale.

Sono in corso di approfondimento da parte del SER algoritmi per facilitare il calcolo degli indicatori da documentazione clinica.






**ULTERIORI RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**

- Corazziari I et al. Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. *Eur J Cancer*. 2004;40, 2307-16.
- Dal Maso L et al. Prognosis and cure of long-term cancer survivors: A population-based estimation. *Cancer Med*. 2019, 8, 4497-4507.
- Hugosson J et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019, 76, 43-51.
- Valdagni R et al. Prostate Cancer Unit Initiative in Europe: A position paper by the European School of Oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015, 95, 133-43.
- Borras JM et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *Eur J Cancer*. 2014, 50, 475-80.
- D'Amico AV et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998, 280, 969-74.
- Boorjian SA et al. Surgical resection of isolated retroperitoneal lymph node recurrence of renal cell carcinoma following nephrectomy. *J Urol*. 2008, 180, 99-103.
- Sweeney CJ et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015, 373, 737-46.
- James ND et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016, 387, 1163-77.
- Chi KN et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019, 381, 13-24.
- Davis ID et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019, 381, 121-131.
- de Wit R et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019, 381, 2506-2518.
- Hussain M et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020, 383, 2345-2357.
- Individuazione centri autorizzati alla prescrizione di Radio 223 (D.R. n°17 del 4 marzo 2016).



- 
- Karim Fizazi K et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet*. 2022 Apr 30;399(10336):1695-1707.
  - Smith MR et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1132-1142.
  - Sartor O et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103.
  - Tsao AP et al. Depression, Anxiety, and Patterns of Mental Health Care Among Men With Prostate Cancer Receiving Androgen Deprivation Therapy. *The Oncologist*, 2022, 27, 314–322.
  - Reiss AB et al. Prostate cancer treatment and the relationship of androgen deprivation therapy to cognitive function. *Clinical and Translational Oncology*, 2022, 24, 733-741.
  - Andela CD et al. Effect of androgen deprivation therapy on cognitive functioning in men with prostate cancer: A systematic review. *International Journal of Urology*, 2021, 28, 786-798.
  - Morgans AK et al. Risk of cognitive effects in comorbid patients with prostate cancer treated with androgen receptor inhibitors. *Clinical Genitourinary Cancer*, 2021, 5, 467-467.
  - Tully KH et al. Risk of dementia and depression in young and middle-aged men presenting with nonmetastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Eur Urol Oncol*. 2021, 4, 66-72.
  - Sari Motlagh R et al. the risk of new onset dementia and/or alzheimer disease among patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: a systematic review and meta-analysis. *J. Urol*. 2021, 205, 60-67.
  - Yiannopoulou KG et al. Cognitive and psychological impacts of different treatment Options for prostate cancer: a critical analysis. *Curr. Urol*. 2020, 14, 169-177.
  - Sharp MA et al. Vortioxetine reverses medial prefrontal cortex-mediated cognitive deficits in male rats induced by castration as a model of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Psychopharmacology*, 2019, 236, 3183-3195.
  - Maggi M et al. Psychological impact of different primary treatments for prostate cancer: a critical analysis. *Andrologia*, 2019, 51, e13157.

- Droz JP et al. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. BJU Int. 2010, 106, 462-9.
- Caccialanza R, et al. Nutritional support in cancer patients: a position paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE). J Cancer 2016, 7, 131-135.
- World Health Organization (2006) Defining Sexual Health—Report of a Technical Consultation on Sexual Health 28-31 January 2002, Geneva.
- World Health Organization (2010a). Developing sexual health programmes: a framework for action (document WHO/RHR/HRP/10.22). Geneva.
- World Health Organization (2010b). Measuring sexual health: conceptual and practical considerations and related indicators (document WHO/RHR/10.12). Geneva.