



# REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

25

- 7 MAR. 2017

DECRETO N. .... DEL .....

OGGETTO: Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da tumore prostatico. DGR n. 2067 del 19 novembre 2013.

## NOTE PER LA TRASPARENZA:

Con il presente provvedimento, viene approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da tumore prostatico, in adempimento alle prescrizioni di cui alla Delibera della Giunta Regionale n. 2067 del 19 novembre 2013.

IL DIRETTORE GENERALE

DELL'AREA SANITA' E SOCIALE

VISTA la Delibera della Giunta Regionale n. 2067 del 19 novembre 2013, con la quale è stata istituita la Rete Oncologica Veneta (ROV), in adempimento ai contenuti del Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2012-2016;

CONSIDERATO che, per quanto concerne la citata Rete, il modello indicato nel PSSR, in linea a quanto proposto nel Piano Oncologico Nazionale, è quello di un network assistenziale sul modello delle reti Hub & Spoke, riconoscendo all'Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS il ruolo di centro Hub per il coordinamento, 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 del territorio;

CONSIDERATO che, la Delibera n. 2067/2013 oltre a definire il ruolo dell'Istituto Oncologico Veneto e gli obiettivi della rete, ha individuato gli specifici livelli della Rete Oncologica Veneta (ROV), come di seguito elencati, esplicitando per ciascuno le competenze e gli ambiti di intervento:

- 1 livello - Coordinamento Regionale della Rete Oncologica del Veneto (CROV);
- 2 livello - Poli Oncologici di riferimento (PO);
- 3 livello - Dipartimenti di Oncologia Clinica;
- 4 livello - Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM);

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

CONSIDERATO, altresì, che all'interno della ROV è stato attivato uno specifico Gruppo di lavoro per la definizione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) di riferimento per i pazienti affetti da carcinoma prostatico;

DATO ATTO che il Gruppo in questione ha elaborato una proposta di PDTA, con approccio multidisciplinare, condivisa da tutti gli operatori che in Veneto, a vario titolo, sono coinvolti in questo percorso di cura e di salute dei cittadini (documentazione conservata agli atti della Direzione Programmazione Sanitaria);

VISTO il parere favorevole della Commissione Tecnica Regionale Farmaci al documento, elaborato dal gruppo Farmaci Oncologici Innovativi, "Abiraterone, Cabazitaxel, Enzalutamide - carcinoma prostatico- Raccomandazione n° 23" approvato successivamente con Decreto n. 125 del 14 novembre 2016;

CONSIDERATO che l'obiettivo finale del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale è quello di garantire, a tutti i pazienti affetti da carcinoma prostatico, una medicina personalizzata che tenga conto, da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore e dall'altro dei bisogni del singolo paziente, per ottenere come ricaduta la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo;

CONSIDERATO, inoltre, che la definizione dei PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse;

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** può essere oggetto degli 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 la Rete Oncologica Veneta (ROV) del monitoraggio in ordine al rispetto del PDTA di cui al punto che precede;
4. di dare atto che il presente decreto non comporta spesa a carico del bilancio;
5. di disporre la pubblicazione del presente atto nel Bollettino Ufficiale della Regione Veneto.



Dr. Domenico Mantoan



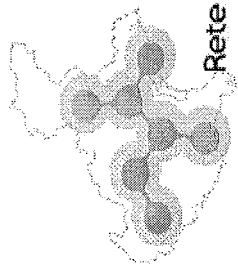
REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

**Allegato A al Decreto n. 25**

del - 7 MAR. 2017

pag. 1/59



**Rete Oncologica Veneta**  
Ricerca, innovazione, assistenza

**Coordinatore**

**PIERFRANCO CONTE**

**Coordinamento Tecnico Scientifico**

**ALBERTO BORTOLAMI**

**Coordinamento Organizzativo**

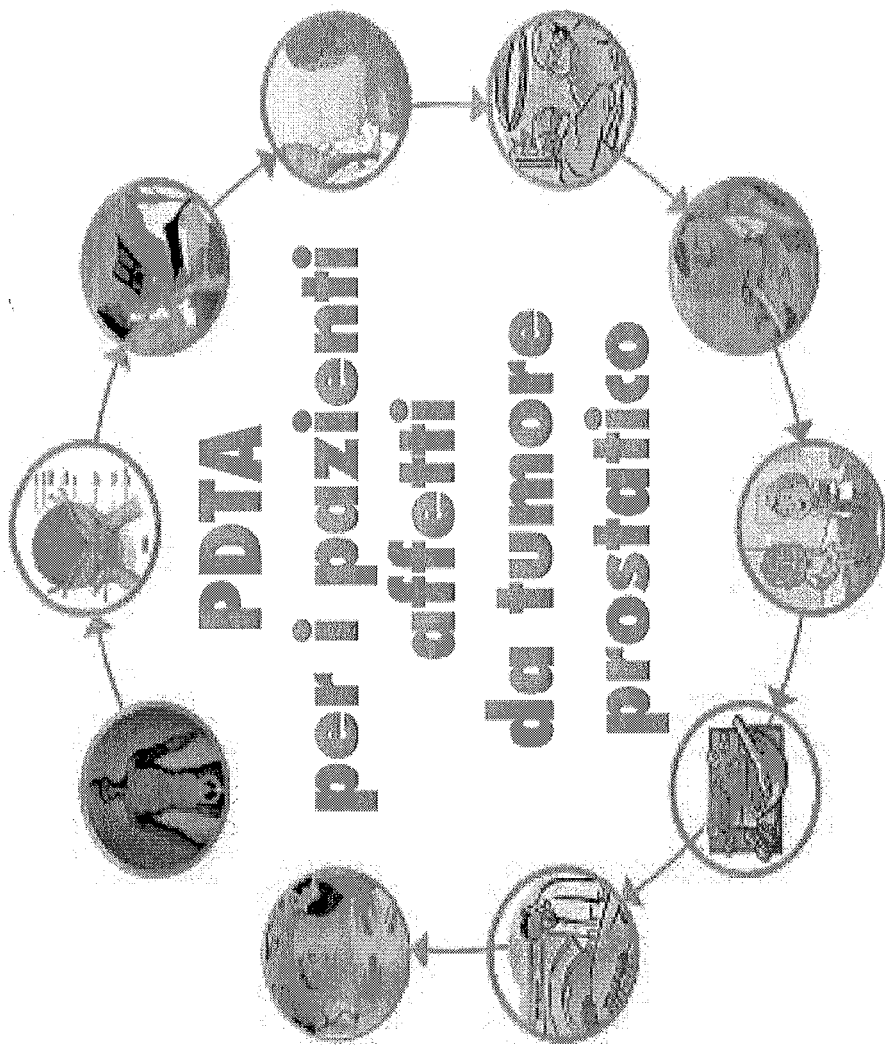
**FORTUNATA MARCHESE**

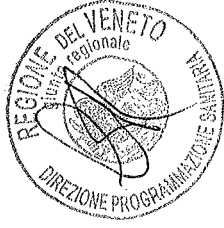
**Coordinatori Scientifici**

**GIOVANNI MANDOLITI, FILBERTO ZATTONI**

**Componenti Gruppo di lavoro PDTA per i pazienti affetti da tumore della prostata**

**WALTER ARTIBANI, UMBERTO BASSO, MARCO CALORE, GIANLUCA DE SALVO, UGO FEDELI, ALESSANDRO GAVA, MARINA GARDIMAN, MASSIMO GION, GIOVANNI MANDOLITI, PAOLO MORANDI, ANTONIO BENITO PORCARO, ROBERTO POZZI MUGELLI, LEONARDO TRENIN, VITTORINA ZAGONEL, LIA ZANETTI, FILBERTO ZATTONI.**





## **PREMESSA**

La condivisione 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.

A seguito della delibera n. 2067 del 19.11. 2013, che istituisce la Rete Oncologica del Veneto, è stato attivato un Gruppo di lavoro per la definizione di un PDTA di riferimento per i pazienti affetti da carcinoma prostatico, che ha proposto una bozza di percorso, successivamente presentata e condivisa da tutti gli operatori che in Veneto, a vario titolo, sono coinvolti in questo percorso di cura e di salute dei cittadini. Il Gruppo propone l'approccio multidisciplinare come cardine indispensabile del percorso di cura di questi pazienti, e ha definito la qualità delle procedure richieste, valorizzando le eccellenze presenti in Regione. Ciò al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia. Il valore aggiunto di questo PDTA è anche quello di aver considerato ogni fase di malattia, dalla diagnosi alle cure palliative/hospice o *follow-up*, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA, in accordo con quanto previsto dal Piano Socio Sanitario 2012-2016 della Regione Veneto. Il percorso di cura è stato inoltre integrato dalle recenti raccomandazioni della Commissione farmaci Regionale, in tema di utilizzo di farmaci ad alto costo in Oncologia.

L'obiettivo finale è di garantire a tutti i pazienti una Medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore, e dall'altro, dei bisogni del singolo paziente, così da ottenere, come ricaduta, la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo. La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere oggi governabile il sistema.

Le proposte contenute nel documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito della Commissione che ha redatto questa prima edizione, o di chi dopo verrà, aggiornare le varie problematiche alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento.

*Prof. Filiberto Zattoni*

*Dr. Giovanni Mandoliti*



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

- Linee guida dell'Associazione Europea di Urologia - EAU, 2016.
- Linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica - AIOM, 2016.
- Linee guida dell'Associazione Italiana Radioterapia Oncologica - AIRO, 2016.
- Registro Tumori del Veneto - SER Epidemiologia del Tumore della Prostata in Veneto, 2015.
- Manuale di stadiazione dei tumori, TNM dell'American Joint Committee on Cancer, VII edizione - 2010.
- Italian Prostate Biopsies Group: Update Guidelines' Compendium [www.siuero.it](http://www.siuero.it)
- Linee guida AIOM "Follow-up" AIOM 2016.
- Documento di consenso sulle cure simultanee. AIOM 2013.
- AIFA nota 79 prevenzione fratture osteoporotiche Determinazione n° 589/2015 del 14/05/2015.
- Borras JM et al. Eur J Cancer Care 2014
- Valdagni R et al. Crit Rev Oncol Hematol 2015
- Epstein JI et al. Am J Surg Pathol 2015,
- Weinreb JC et al. Eur Urol. 2016
- Schoots IG et al. Eur Urol 2015
- D'Amico AV et al. JAMA. 1998
- D'Amico AV et al. J Clin Onco2002
- D'Amico AV et al. J Clin Oncol. 2003
- Boorjian SA et al. J Urol. 2008
- Klotz L et al. Uptodate. 2016 [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Trock, B.J., et al. Jama, 2008
- Sweeney C, et al. New Engl J Med 2015
- James ND, et al. Lancet 2016
- Raccomandazioni Farmaci Innovativi Regione Veneto approvate dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013
- Sapino A et al. La prescrizione dei test molecolari multigenici di prognosi dei tumori: linee guida per la redazione di raccomandazioni a cura del gruppo di lavoro del Consiglio Superiore di Sanità. [www.ministerodellasalute.it](http://www.ministerodellasalute.it), 2016.
- Individuazione centri autorizzati alla prescrizione di Radio 223 (D.R. n°17 del 4 marzo 2016) ed Enzalutamide (D.R. n.44 del 5 maggio 2016)

Allegato A al Decreto n. **25** del **11 - 7 MAR. 2017**

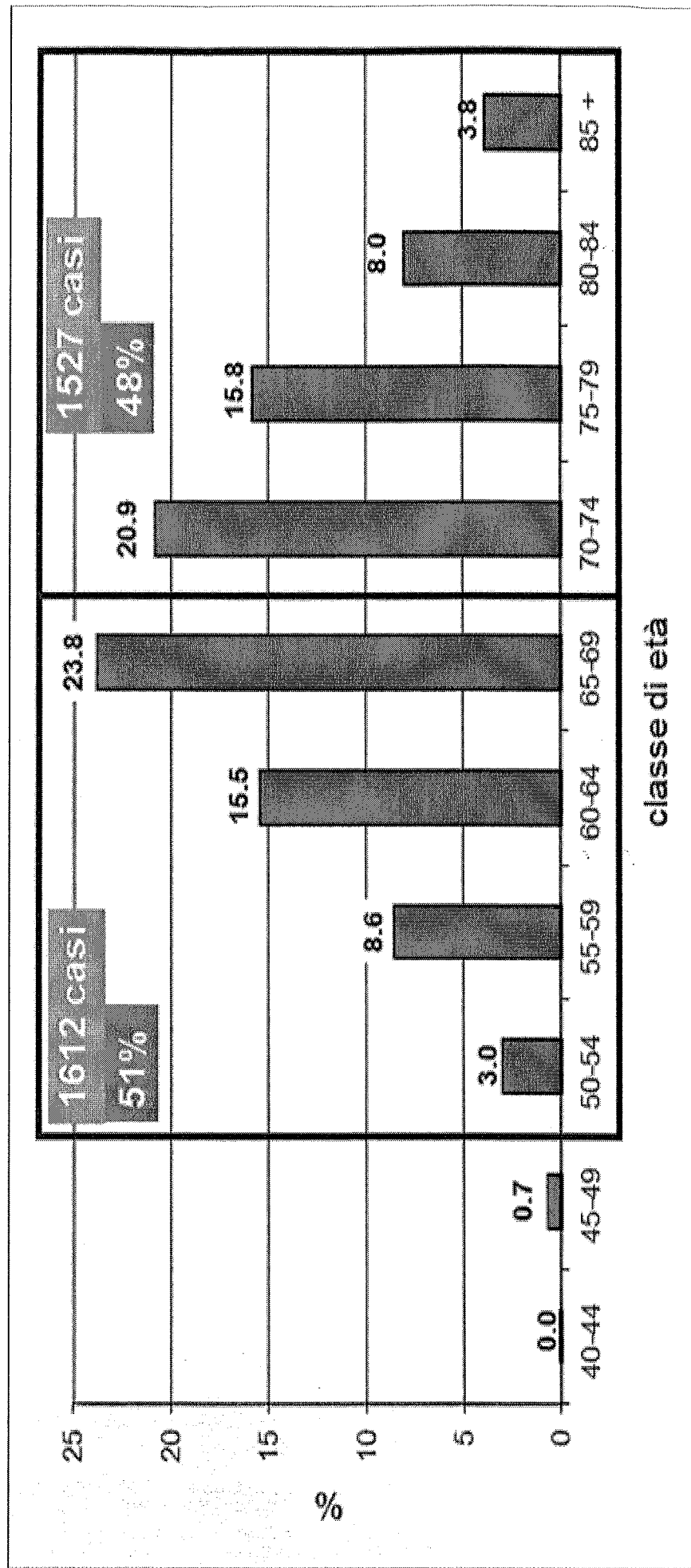
pag. 4/59

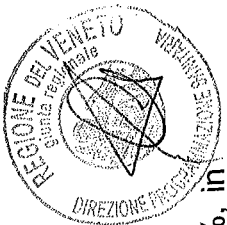


## **EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA IN VENETO**

In Veneto, il tumore della prostata (ICD-X C61) è il tumore più frequente negli uomini e rappresenta il 19.8% di tutte le neoplasie, con un'incidenza osservata di circa 139 casi ogni 100.000 uomini all'anno (periodo 2005-2007). Si stima che nel 2012 in tutta la Regione si siano verificati circa 3.714 nuovi casi all'anno, la metà dei quali riguarda uomini di età compresa tra i 50 e i 69 anni; l'altra metà, riguarda invece soggetti di età più avanzata.

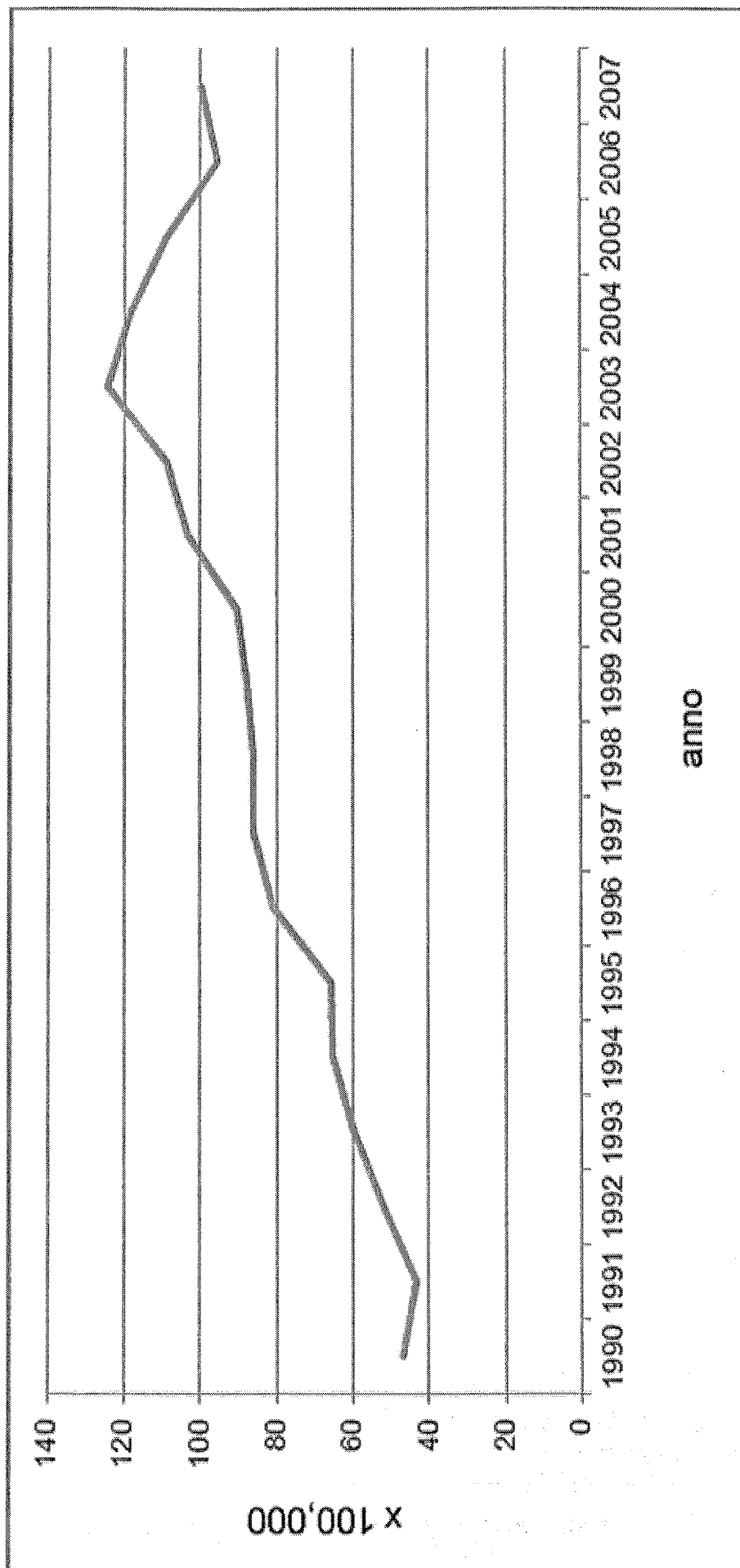
Figura 1. Stima dei casi annui di tumore della prostata incidenti in Veneto per classe di età alla diagnosi. Periodo 2005-2007.



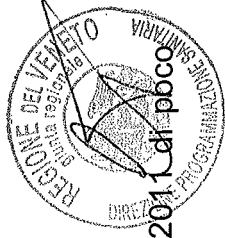


Dal 1990 al 2003 l'incidenza del tumore della prostata è aumentata in modo significativo con una variazione annua pari al 7,59%, in concomitanza con la diffusione del test PSA; a partire dal 2003 l'incidenza sta diminuendo, con una riduzione media annua del 5,62%.

Figura 2. Incidenza del tumore della prostata standardizzato sulla popolazione europea, anni 1990-2007.

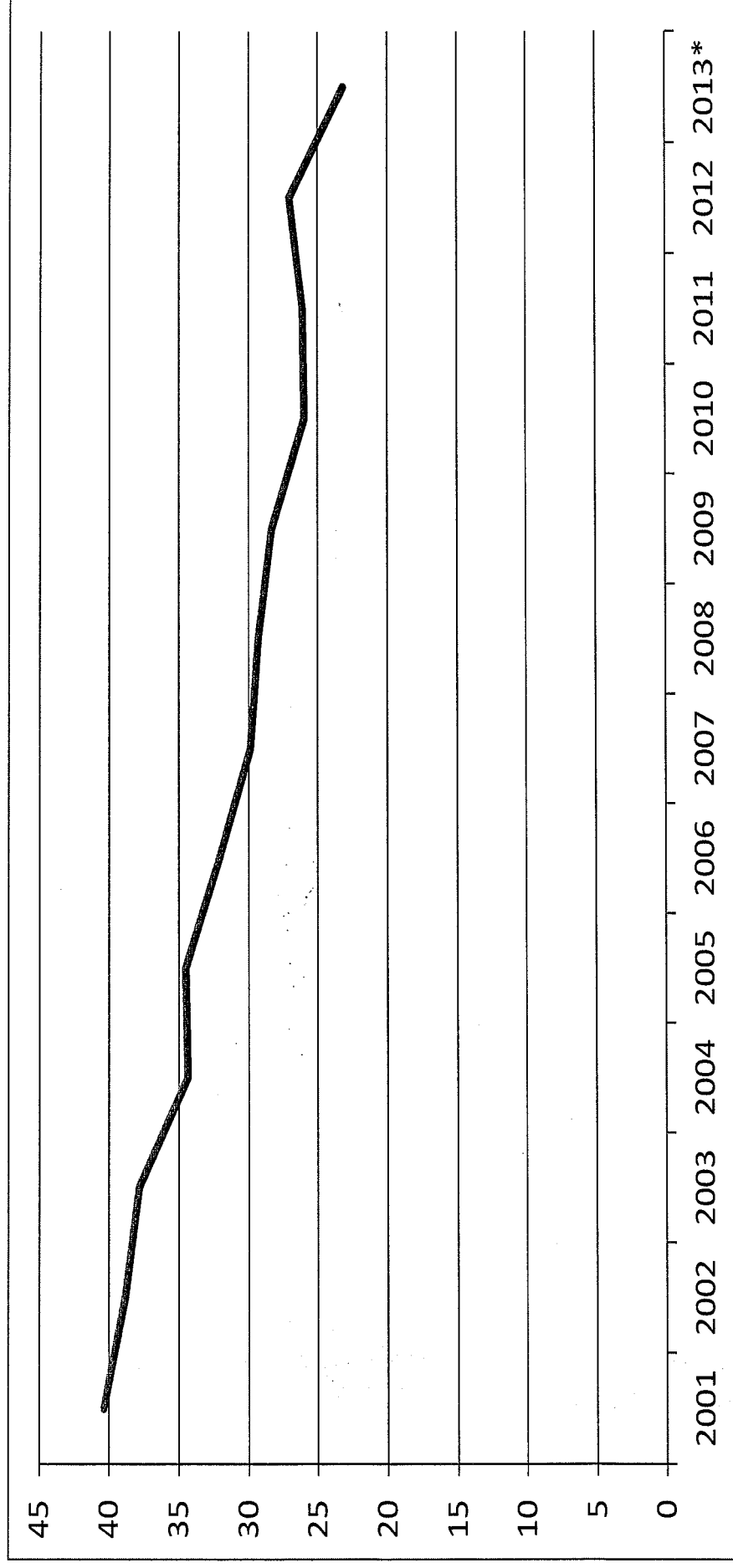


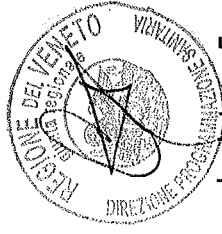




La mortalità per carcinoma della prostata è in netta riduzione negli ultimi anni, con tasso standardizzato stimato per il 2011 di pbco superiore a 25 decessi x 100.000 (standard = popolazione totale Veneto 2007).

Figura 3. Mortalità per il tumore della prostata standardizzato sulla popolazione europea, anno 1990-2007.





La **sopravvivenza** relativa dei soggetti che hanno avuto una diagnosi di tumore della prostata nel quadriennio 2004-2007, calcolata a 5 anni dalla diagnosi, è del 91%, significativamente più alta di quella calcolata sui periodi di osservazione precedenti.

Figura 4. Sopravvivenza per il tumore della prostata standardizzato sulla popolazione europea, anno 1990-2007

1990-1995	1996-1999	2000-2003	2004-2007
68,00%	81,00%	88,00%	91,00%

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.

## Prevalenza

A inizio 2008 si stimava che ogni 100.000 uomini residenti in Veneto, 1.126 avessero avuto nel corso della loro vita una diagnosi di tumore della prostata. Per il 1 gennaio 2015, la stima è salita, in Veneto, a 41.231 soggetti.



### Andamento degli interventi di prostatectomia

Nel corso degli ultimi anni, anche in Veneto come in gran parte dell'Europa, si è assistito ad una riduzione del numero di interventi di prostatectomia radicale eseguiti per classe d'età: per il 2013, il numero di interventi eseguiti è stato complessivamente di 1.577 in maschi residenti in Veneto.

Figura 5. Andamento temporale del numero di prostatectomie radicali nei soggetti residenti in Veneto per classe di età, negli anni 2000-2013.

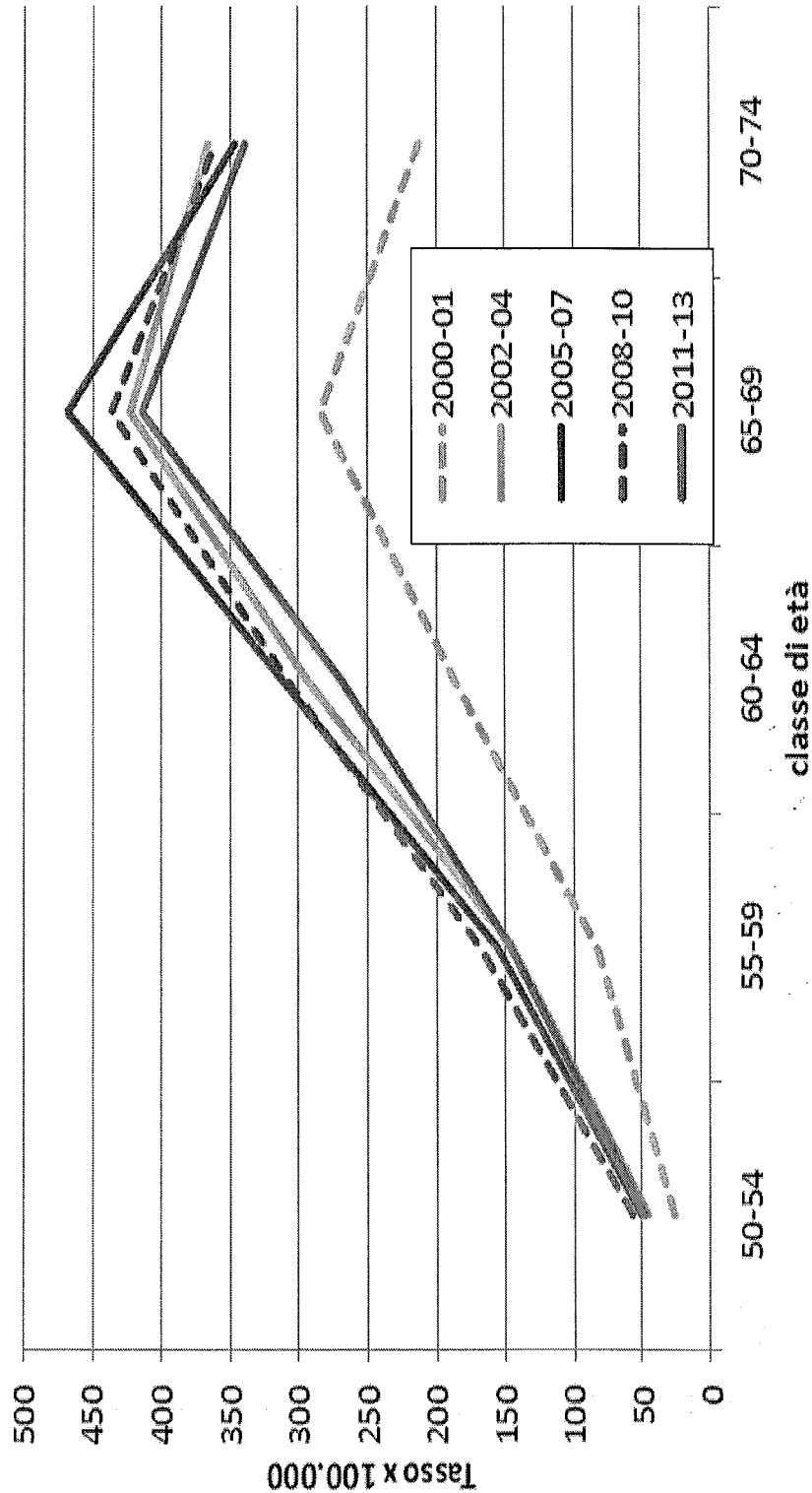




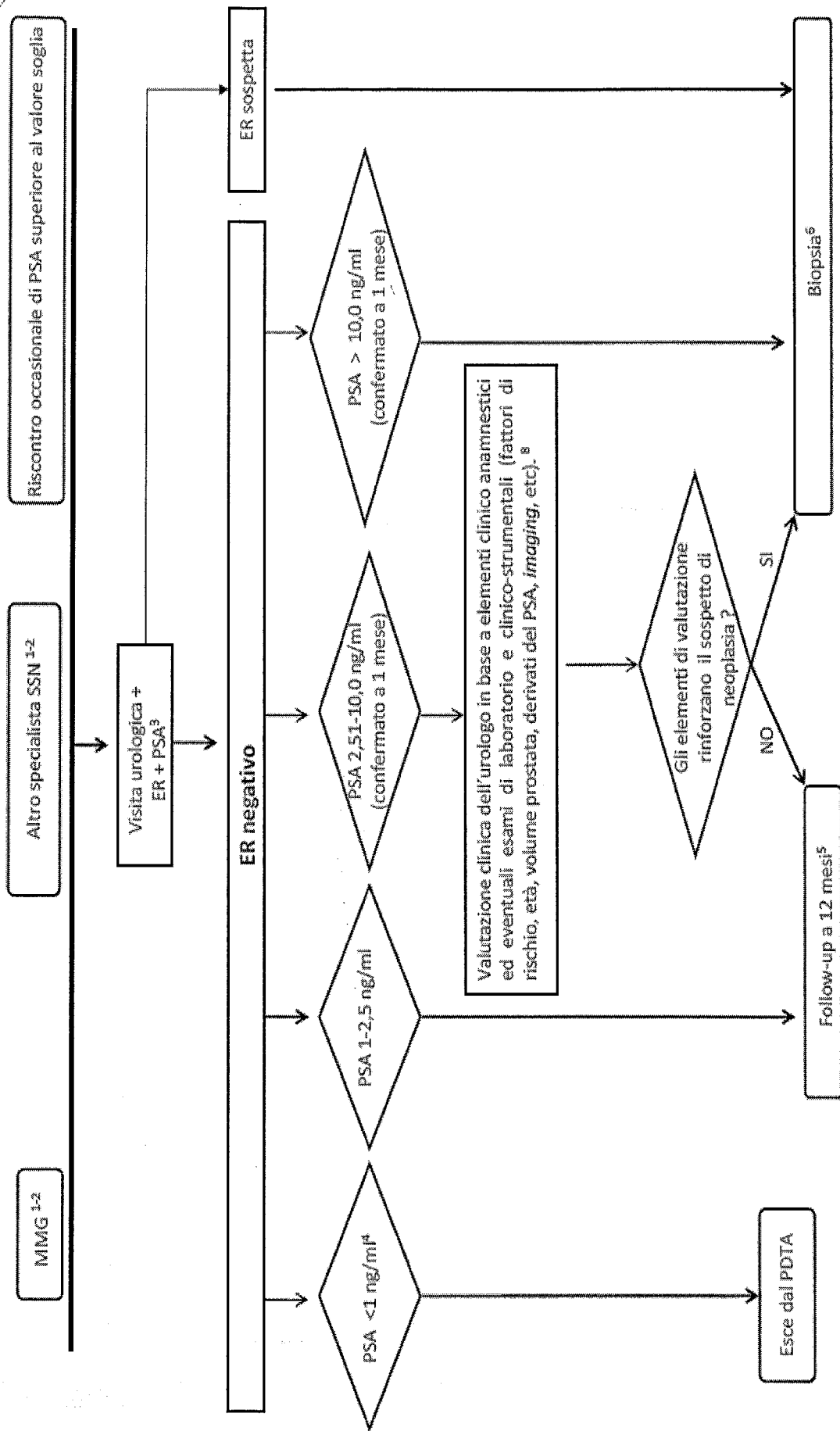
Figura.6

Numero di prostatectomie radicali suddivise per Presidio Ospedaliero del Veneto e % di pazienti extraregione, nell'anno 2013.

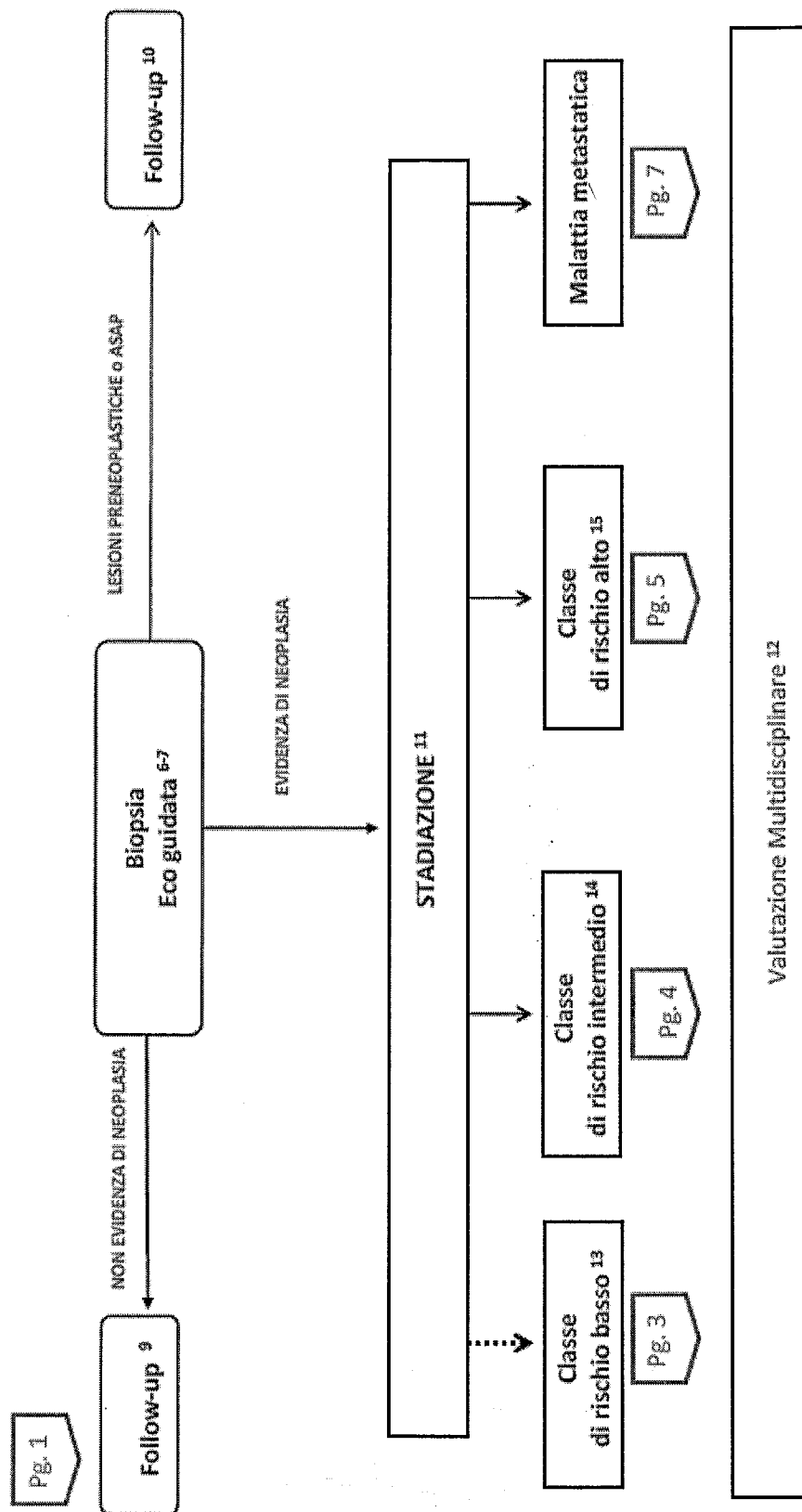
Ospedale	n	% extra Regione
A1	378	78%
A2	190	36%
A3	154	42%
A4	122	30%
A5	113	12%
A6	113	11%
A7	109	60%
A8	104	14%
A9	92	3%
A10	83	17%
A11	81	5%
A12	62	0%
A13	62	0%
A14	58	0%
A15	51	2%
A16	45	11%
A17	43	28%
A18	40	5%
A19	35	3%
A20	33	3%
A21	30	3%
A22	30	0%
A23	27	0%
A24	27	0%
A25	21	0%
A26	21	19%
A27	20	60%
A28	15	0%
A29	15	7%
A30	14	14%
A31	12	33%
A32	6	0%
A33	4	0%
A34	3	0%
TOTALE REGIONE	2213	29%

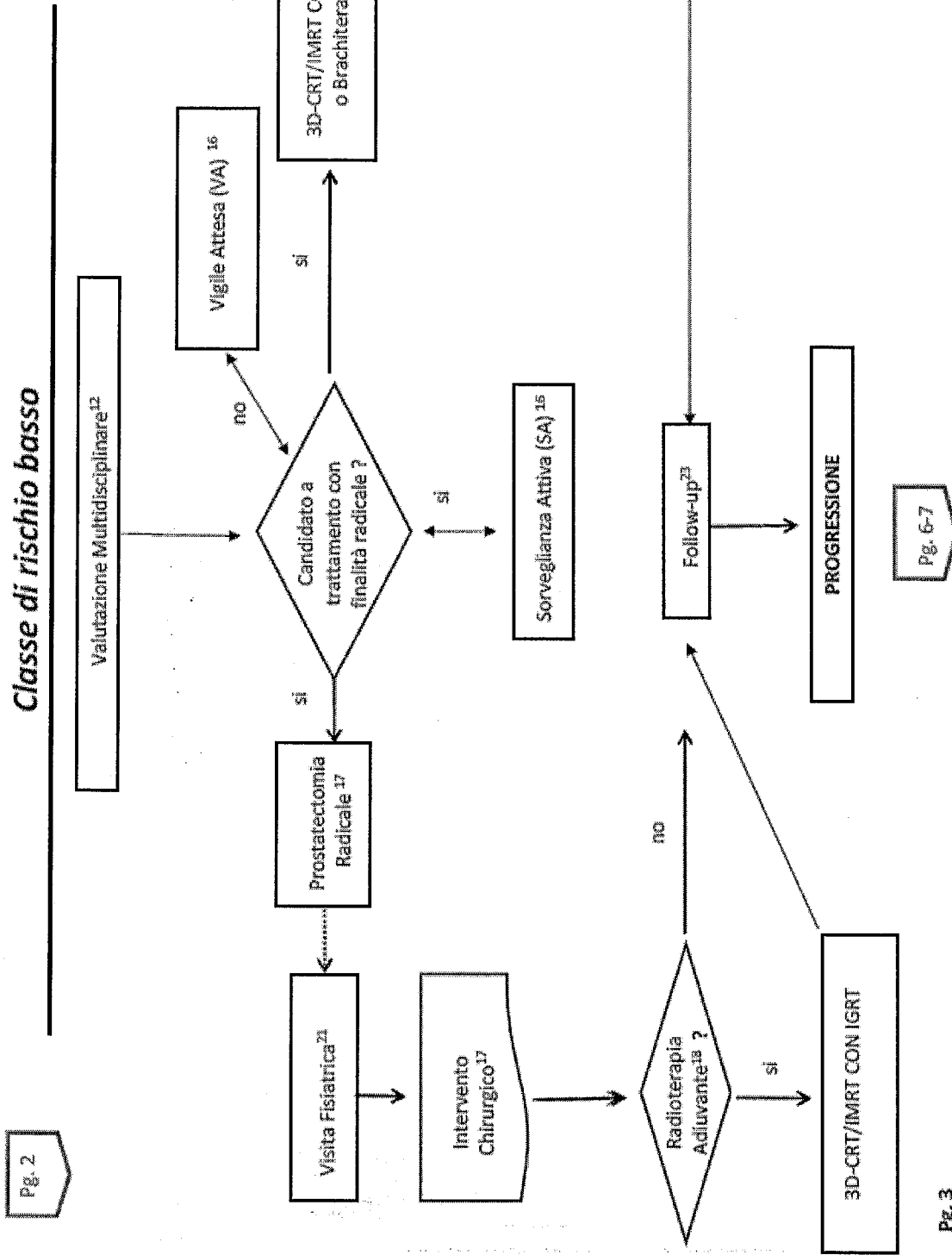


## MAPPE



Pg. 1



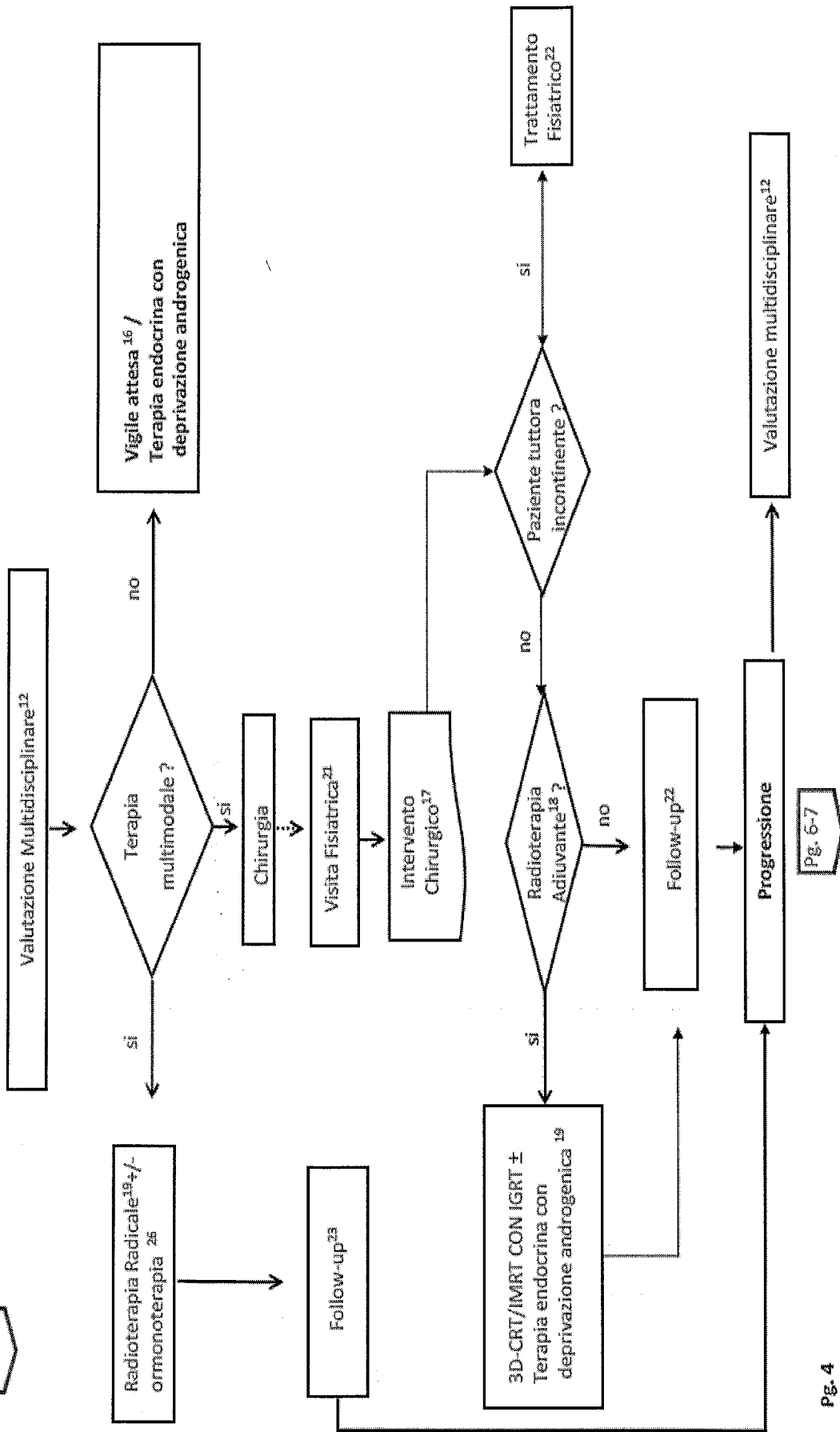






## Classe di rischio intermedio

Pg. 2



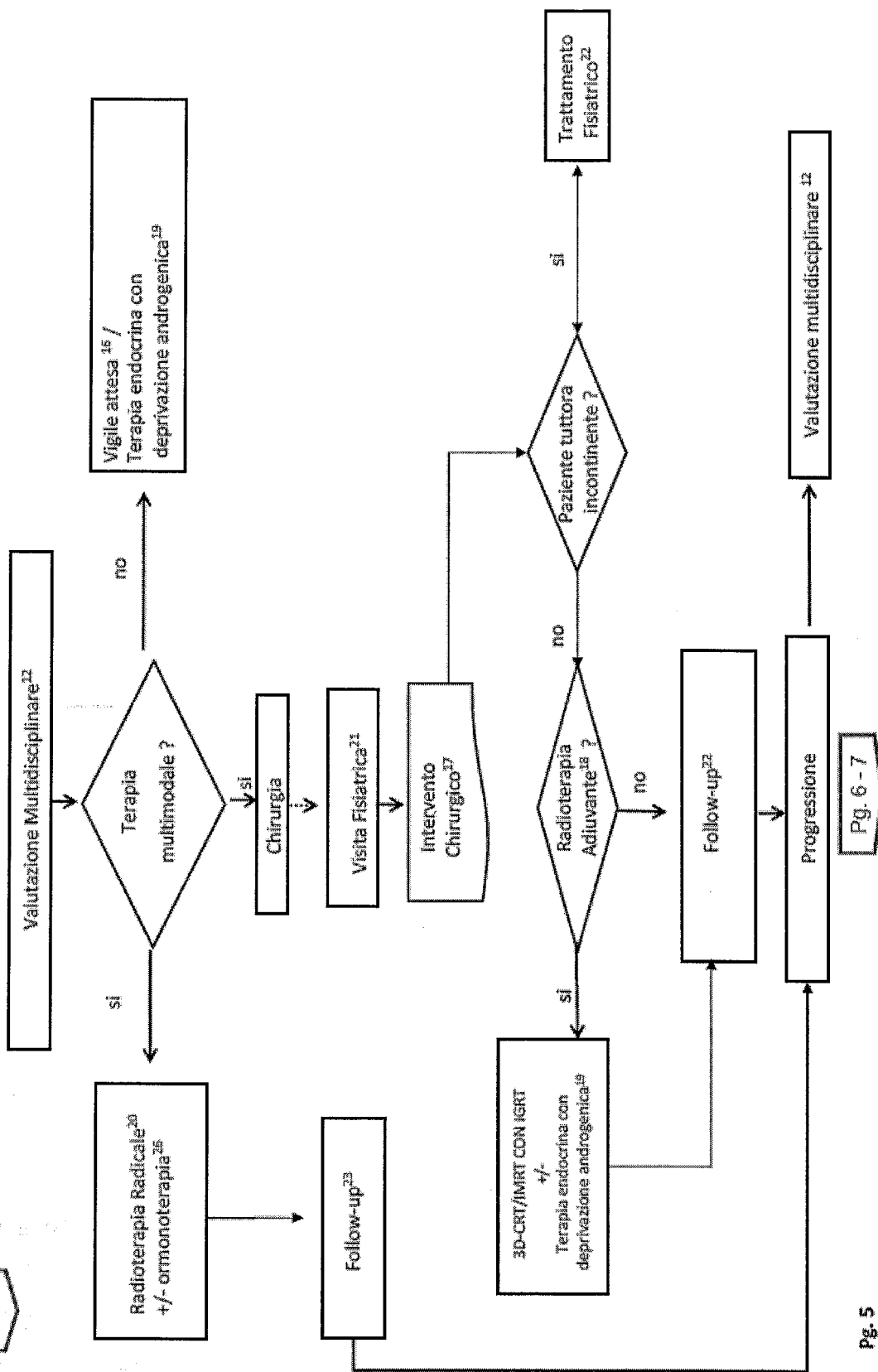
Pg. 6-7

Pg. 4



## Classe di Rischio Alto

Pg. 2



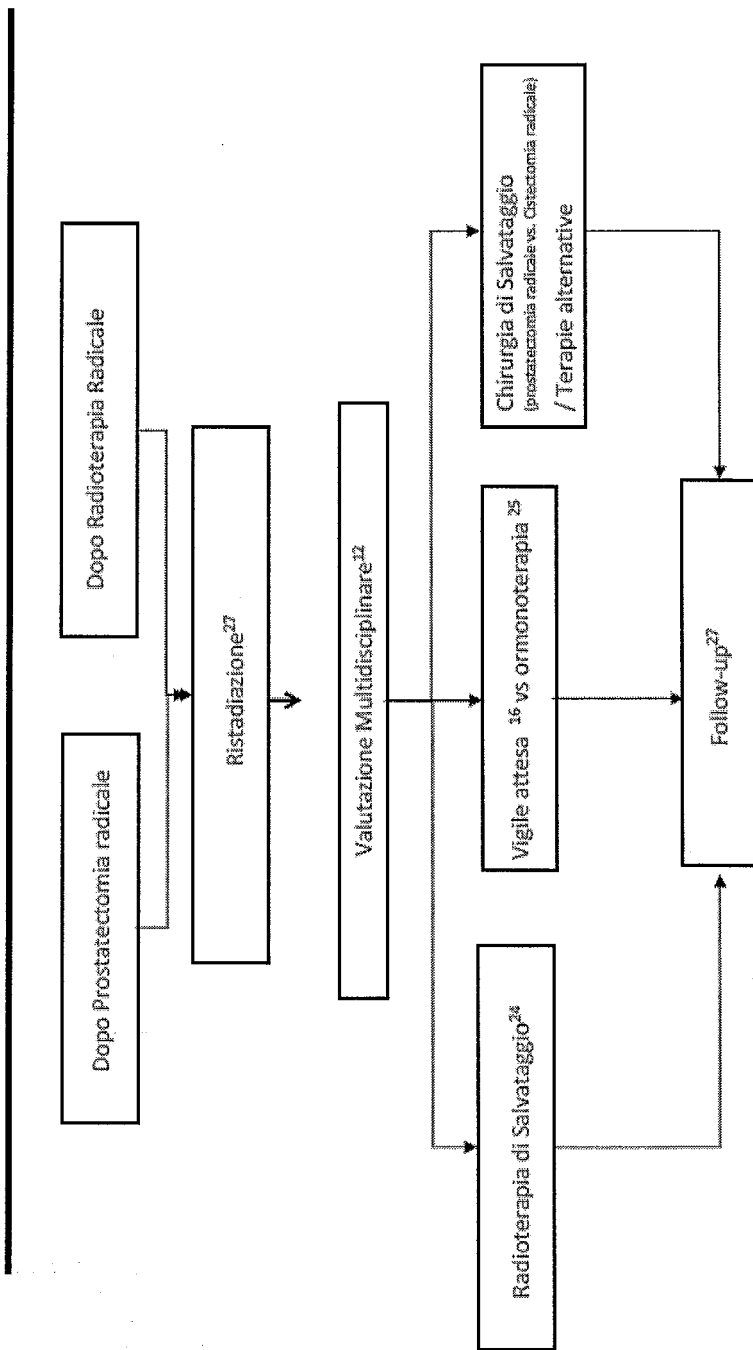
Pg. 5

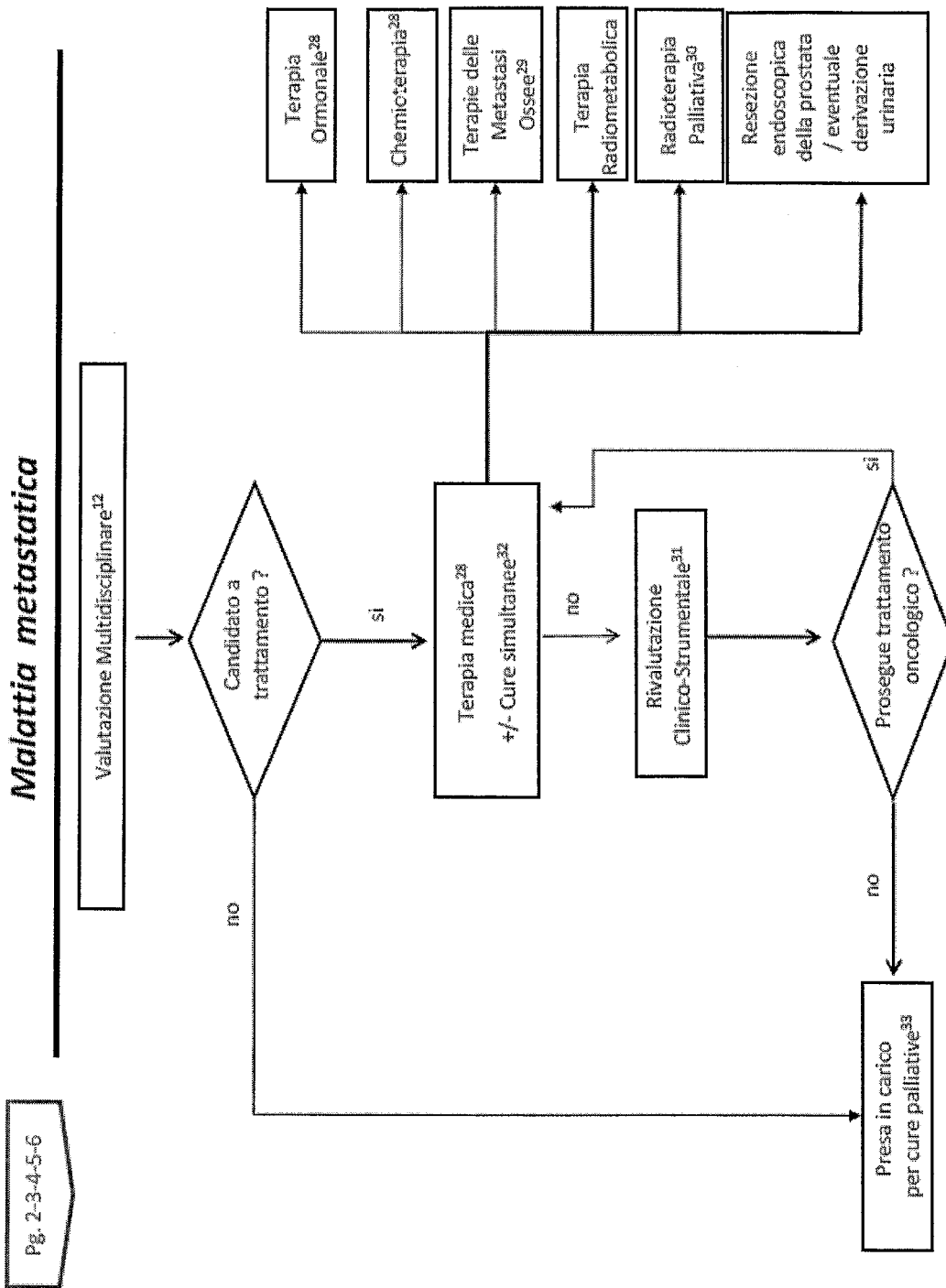
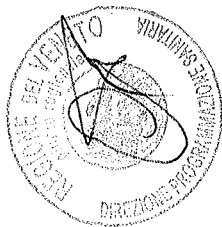
Pg. 6 - 7



Pg. 2-3-4-5

## Progressione Biochimica





Allegato A al Decreto n. **25** del **- 7 MAR. 2017**

pag. 19/59



**NOTE**



## 1) SCREENING e FATTORI DI RISCHIO.

Le evidenze oggi disponibili sconsigliano **programmi di screening** sulla popolazione generale. Infatti, in termini di servizio sanitario offerto dalle Istituzioni, gli svantaggi (sovradiagnosi, complicanze da biopsia, interventi non necessari, disagio psicologico, impegno non necessario delle strutture di diagnosi e cura ...) risultano superiori ai vantaggi. Tuttavia, considerati i dati di riduzione di mortalità, si ritiene opportuno che gli uomini di età compresa fra 50 e 75 anni, in condizioni di salute che consentano di sostenere terapie ad intento di radicalità e con una attesa di vita superiore a 10-15 anni, siano informati della possibilità di un approccio diagnostico per il riconoscimento precoce del cancro della prostata, a condizione che vengano adeguatamente informati dei benefici e dei rischi. Il paziente, infatti, deve essere consapevole che i rischi (es. rischio di una sovra diagnosi, complicanze da biopsia, interventi non necessari, ecc.) risultano al momento maggiori rispetto ai benefici attesi.

L'approccio al paziente e la strategia diagnostica devono essere personalizzati sulla base dei fattori di rischio individuali come etnia (maggiore rischio per pazienti di razza afro-americana) e la familiarità. La presenza di più soggetti con tumore della prostata in parenti di primo grado insorto in età giovane (età < a 55 anni) rappresenta il principale elemento di sospetto per una eventuale predisposizione ereditaria, sebbene al momento non siano disponibili test genetici specifici da consigliare per riconoscere gli individui a rischio. È auspicabile comunque che questi soggetti vengano indirizzati al *team* multidisciplinare dedicato alla valutazione della predisposizione ereditaria dei tumori. Nelle famiglie con mutazioni ereditarie dei geni BRCA 1 e 2 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 a determinazione del PSA.

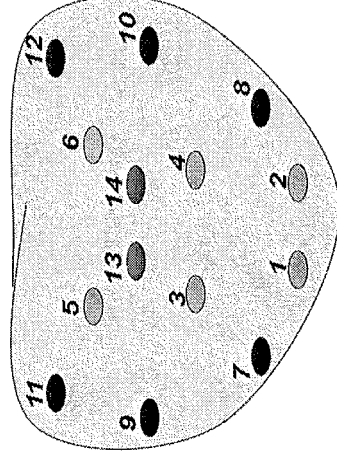
2) Il **MMG** invia il paziente all'urologo; l'invio può avvenire anche da uno specialista che opera all'interno del SSN per la presenza di sintomi clinici e/o di PSA superiore al valore soglia, in quanto la definizione di "PSA positivo" è oggi considerata arbitraria. Infatti, non esiste un *cut off* positivo/negativo al di sotto del quale possa essere esclusa la possibilità che il paziente abbia un carcinoma; inoltre, qualsiasi *cut off* si utilizzi, non disponiamo di criteri per discriminare i casi veri positivi dai falsi positivi, i quali sono in genere prevalenti. Per finalità pratiche, nella eventualità di riscontro occasionale di "PSA positivo" in un soggetto asintomatico, il medico curante che deve interpretare il risultato e prendere decisioni di conseguenza, si basa in genere sui valori di riferimento riportati nel referto. A titolo di esempio, il referto può riportare il *cut off* classico di 4 ng/ml, oppure il valore di 3 ng/ml, se il metodo utilizzato dal laboratorio è calibrato contro lo standard WHO (96/670, NIBSC). Alcuni laboratori possono poi usare *cut off* differenziati per età, in accordo con alcune linee guida internazionali esistenti (ad esempio, 2,5 ng/ml fra 40 e 49 anni, 3,5 ng/ml fra 50-59 anni, 4,5 ng/ml fra 60 e 70 anni e 6,5 ng/ml oltre 70 anni).

3) Un singolo valore elevato di **PSA** deve essere confermato, possibilmente nello stesso laboratorio, prima di qualunque decisione clinica. Questa raccomandazione va intesa alla diagnosi e in ogni fase della malattia. In tutti gli scenari successivi alla diagnosi, deve essere utilizzato solo il PSA totale (non sono disponibili indicazioni di efficacia per derivati e isoforme).

4) Uomini con fattori di rischio (etnia, familiarità) e  $PSA \leq 1$  ng/ml: dopo i 45 anni può essere considerato un controllo del PSA ogni 2 anni.

5) **FOLLOW-UP** a 12 mesi con PSA e visita urologica, per gli uomini di età compresa tra 50-70 anni senza fattori di rischio, o tra 45-49 anni, se con fattori di rischio. Se il PSA si mantiene  $\leq 3$  ng/ml e l'esplorazione rettale persiste negativa, il controllo va ripetuto dopo 2 anni.

6) La **BIOPSIA** della prostata viene eseguita sotto guida ecografica (ecografia trans-rettale). Il numero minimo di prelievi raccomandati è di 12 (+ eventualmente 2 a livello dell'adenoma prostatico): 6 prelievi per lato, campionando prevalentemente la zona periferica e laterale della ghiandola (vedi immagine).



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



Prelievi supplementari possono essere eseguiti nel caso di aree sospette all'ecografia, all'esplorazione rettale o alla RM (possibilmente con tecnica di fusione delle immagini, per poter identificare sotto guida ecografica la sede delle aree sospette). Le tecniche di prelievo previste sono o di tipo trans-rettale o trans-perineale, a discrezione dello specialista. (Allegato 4)

Gli standard di qualità relativi alle biopsie prostatiche sono indicate in dettaglio nelle Linee Guida per la Biopsia Prostatica della Società Italiana di Urologia Oncologica (SIUro) ([www.siuo.it](http://www.siuo.it)).

La valutazione delle agobiopsie deve riportare:

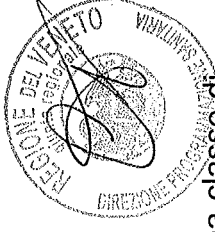
- Numero dei prelievi;
- Sede dei singoli prelievi;
- Dimensioni dei frustoli ago-biottici;
- La marcatura con inchiostro di china di una estremità del frammento bioptico, allo scopo di rendere orientabile un'estremità (per convenzione l'estremo rettale o prossimale) è una procedura opzionale.

Si considera come adeguato un frammento della lunghezza di almeno 1 cm. La biopsia, altresì, deve contenere almeno una ghiandola prostatica. Se la biopsia non contiene ghiandole ed è costituita esclusivamente da stroma deve essere considerata inadeguata.

Il referto dell'esame istologico deve riportare:

- il tipo istologico di tumore (adenocarcinoma acinare e/o duttale) ed eventuali varianti significative (mucinoso, *signed-ring*, adenosquamoso, *small cell carcinoma*, sarcomatoide, indifferenziato);
- l'estensione della neoplasia nel frustolo agobiottico (percentuale della biopsia occupata dalla neoplasia oppure può essere espressa lunghezza in mm del tumore/mm del tessuto analizzato);
- il numero dei frustoli agobiottici positivi per carcinoma;
- la presenza di eventuali lesioni associate significativamente a presenza di carcinoma in future biopsie (: HGPI, PINATYP, ASAP, estensione intraduttale);
- l'infiltrazione del tessuto adiposo periprostato 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)** 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. Di recente è stata pubblicata la nuova classificazione del *Gleason grading* in 5 gruppi denominati 1,2,3,4,5 approvata alla *Consensus Conference 2014 dell'ISUP* (Epstein JI. et al. Am J Surg Pathol.2015) e accettata dalla WHO per l'edizione 2016 della classificazione dei tumori della prostata.

- 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, si raccomanda l'approfondimento utilizzando metodiche immunoistochimiche (citocheratine di alto PM, p63 e *alpha-methylacyl coenzyme A racemase* (AMACR)).

## 7) Imaging

L'imaging in fase diagnostica si avvale della ecografia transrettale e della Risonanza Magnetica (RM). L'ecografia transrettale trova indicazione soprattutto come guida alla biopsia. La RM ha avuto negli ultimi anni un notevole sviluppo e si propone come la metodica migliore per definire l'estensione locale del tumore (compresi i linfonodi locoregionali). Per quanto risulti essere la tecnica più affidabile di immagine nella diagnosi, nella stadiazione e nel *follow-up*, tuttavia non tutte le linee guida ne raccomandano al momento l'uso. La RM della prostata deve essere eseguita secondo la tecnica "multiparametrica" (RMmp). Secondo le più recenti linee guida questo esame prevede tre sequenze:

-Sequenze T2 dipendenti.

-Sequenze in Diffusione (*Diffusion Weighted Imaging - DWI*).

*-Sequenze dinamiche senza e dopo mezzo di contrasto.*

Per l'esame di RM della prostata, secondo le più recenti indicazioni, non è più necessario includere la "spettroscopia". Il suo utilizzo in realtà è in realtà limitato a casi selezionati. Devono, di contro, essere eseguita con apparecchiature da 1,5 Tesla o da 3 Tesla. Quelle da 3 Tesla presentano un migliore rapporto segnale rumore 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.

L'esame di RM multiparametrica prevede la lettura delle immagini ottenute con le tre sequenze secondo la metodologia PI-RADS che consente di ottenere un "punteggio finale" delle lesioni che esprime il rischio di malignità della lesione (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). Di conseguenza, l'esame RM multiparametrico rappresenta un ottimo metodo per supportare e orientare le scelte successive (biopsie prostatiche eventualmente mirate sulle aree sospette).

Al presente, la RMmp della prostata trova indicazione nei pazienti che abbiano già eseguito un primo set biotico che sia risultato negativo, prima di una seconda biopsia, nel caso persista il sospetto di neoplasia; e, ancora, può trovare utilizzo nei soggetti che siano stati posti in regime di sorveglianza attiva, prima del controllo biotico previsto dai protocolli. Inoltre, in fase di stadiazione, potrebbe essere utilizzata prima di un intervento di prostatectomia radicale per pianificare la tipologia dell'intervento stesso.

#### **8) Test 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 terapeutico del paziente. Sebbene alcuni di questi test siano stati approvati dal sistema di rimborso americano Medicare e inseriti in alcune linee guida (NCCN), al momento nessuno dei test molecolari proposti risponde ai requisiti di validità analitica, validità clinica, 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).





9) **FOLLOW-UP: 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 confermano il sospetto di neoplasia, potrebbe essere utile eseguire una Risonanza Magnetica (RM) multiparametrica con test di perfusione (RM dell'addome inferiore con mdc), eventualmente seguita da una re-biopsia eco-guidata "di saturazione" (almeno 24 prelievi).

10) **FOLLOW-UP: riscontro di lesioni preneoplastiche o ASAP (*Atypical Small Acinar Proliferation*)**

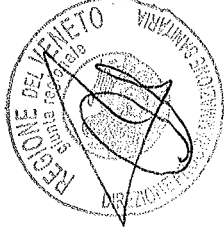
Nel caso in cui nella biopsia prostatica vengano riscontrate alterazioni ghiandolari cosiddette pre-neoplastiche o ASAP potrebbe essere indicata la RM (vedi nota 8) e la ripetizione di una biopsia preferibilmente "di saturazione" entro 6 mesi dalla precedente. In presenza di risultato negativo, si consiglia un controllo urologico entro 12 mesi con PSA, visita urologica ed eventuale RM.

11) **STADIAZIONE**

Fatta eccezione per la classe di rischio basso, si raccomanda una stadiazione con TC addome-pelvi con mezzo di contrasto e scintigrafia ossea *total-body*; in alternativa alla TC può essere effettuata una RM con mdc., estesa all'addome superiore (Allegato 5).

12) **VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM)**

Il *team* multidisciplinare è un insieme di specialisti coinvolti in una specifica patologia oncologica, il cui approccio alla cura del 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 2015). Il beneficio dell'approccio multidisciplinare integrato risulta particolarmente importante nel carcinoma della prostata, dove le opzioni di cura sono molteplici, garantendo una presa in carico da parte di professionisti dedicati, capaci di garantire 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 2014). Le esperienze di *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 2015), è auspicabile che in tutti i dipartimenti oncologici delle ULSS venga costituito un gruppo multidisciplinare di uro-oncologia.

Il *core team* multidisciplinare è costituito da:

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

In relazione alla fase della malattia, vengono coinvolte altre figure professionali, in particolare: radiologo interventista, medico nucleare, fisiatra e fisioterapista, psicologo, medico palliativista, geriatra, infermiere (con funzioni di *case-manager*).

**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 (JAMA 1998), teneva in considerazione fattori pre-trattamento quali i livelli di PSA, il *Gleason Score* sulla biopsia prostatica, e lo stadio clinico, identificando sottogruppi di pazienti a rischio significativamente diverso per recidiva biochimica (incremento dei valori di PSA). Successivamente lo stesso D'Amico (J Clin Oncol, 2002) e una validazione multi istituzionale (D'Amico J Clin Oncol, 2003), hanno confermato la possibilità per questi parametri di predire in pazienti trattati con chirurgia radicale o radioterapia, anche la mortalità cancro specifica. Ulteriori fattori prognostici sono stati identificati nello *staging* patologico post-chirurgico, in particolare *Gleason score* patologico, il 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 (Boorjian, J Urol, 2008). Sulla base delle attuali conoscenze, possiamo pertanto considerare tre categorie di pazienti a rischio diverso di recidiva.

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

- Valori di PSA pre-trattamento  $\leq 10$  ng/ml,
- Gleason Score sul prelievo biottico inferiore a 7,
- Stadío clinico cT1-T2a.

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

- Valori di PSA compreso tra 10 e 20 ng/ml ,
- Gleason score sul prelievo biottico uguale a 7,
- Stadío clinico cT2b- cT2c.

**15) RISCHIO ALTO** (se presente uno dei tre parametri):

- Valori di PSA superiori a 20 ng/ml,
- Gleason Score sul prelievo biottico maggiore di 7,
- Stadío clinico T3a-cT3b-T4.

**16) VIGILE ATTESA (VA) e SORVEGLIANZA ATTIVA (SA)**

In base alle categorie sopra identificate, e 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 aspettativa di vita inferiore a 10 anni, 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 sue comorbidità, i benefici e i rischi connessi con un eventuale trattamento.



- **Sorveglianza attiva (SA)**

In pazienti con lunga aspettanza di vita e neoplasia a basso rischio, si può ritardare il trattamento con fine di radicalità e guarigione, mantenendo il paziente sotto stretto controllo clinico e ripetendo le biopsie prostatiche a intervalli prestabiliti. Il trattamento radicale verrà proposto a progressione della malattia (incremento del *Gleason score*/ aumento del numero di prelievi positivi per neoplasia), incremento del PSA, o qualora il paziente esprima la volontà di uscire dal programma di SA. Le esperienze disponibili di SA, documentate in modo prospettico, non sono numerose e con un *follow-up* relativamente breve. A oggi, non sono stati validati criteri clinico-patologici per la selezione dei pazienti da avviare a SA, né quelli per l'eventuale discontinuazione del programma attendistico a favore dell'intervento terapeutico. La SA può essere pertanto proposta solo a pazienti selezionati, con rischio molto basso di progressione e con aspettativa di vita superiore a 10 anni: quindi, in stadio clinico T1-2, *Gleason score* ≤6 (in almeno 10 frustoli prelevati), livelli di PSA ≤10 ng/ml, ≤2 frustoli coinvolti da carcinoma, <50% di carcinoma nel frustolo. La scelta della SA deve essere condivisa con il paziente, dopo adeguata informazione.

Lo schema di follow up nei regimi di SA prevede la determinazione del PSA ogni 3-4 mesi, controllo clinico ogni 6 mesi, re-biopsia di saturazione, previa RMmp, entro 12 mesi dalla biopsia diagnostica. La re-biopsia di saturazione va quindi ripetuta, eventualmente previa RMmp a 48 e 84 mesi da quella diagnostica. Se nel corso del *follow-up* il *PSADT* risulta inferiore a 10 anni, è proponibile l'esecuzione di una RMmp della prostata, seguita da biopsia mirata delle lesioni sospette.

Ad oggi, RMmp è uno strumento utile nel *follow-up* dei pazienti ma non può sostituire le biopsie di *follow-up* o porre indicazione, di per sé, ad un trattamento radicale.

## 17) 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 (JAMA, 1998), 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





infoadenectomia, 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 la soglia del 5%. 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" (**PRA**), oppure con tecniche "mini-invasive", quali la prostatectomia radicale laparoscopica (**PRL**) o robot-assistita (**PRRA**). Anche se non esistono studi prospettici randomizzati che confrontino **PRA** e **PRRA**, gli esperti considerano la procedura robot-assistita una valida opzione terapeutica per il trattamento della neoplasia prostatica.

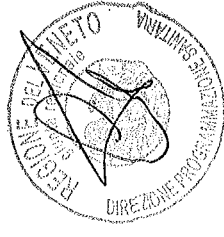
Secondo le linee guida NICE, dovrebbero essere eseguite almeno 150 procedure robotiche all'anno affinché tale investimento risulti costo-efficace.

### Riabilitazione Sessuale Post PR

Nonostante i continui miglioramenti nell'approccio anatomico-chirurgico della tecnica PR, la disfunzione erettile (**DE**) rappresenta ancora oggi la complicanza più frequente con una incidenza che varia dal 25 al 90%, e in grado di impattare significativamente sulla qualità di vita del paziente operato. L'eziologia della DE dopo PR è multifattoriale. Pochi dubbi esistono sulla necessità di una riabilitazione sessuale precoce del paziente prostatectomizzato, così da prevenire i processi fibrotico-involutivi e aumentare le probabilità di recupero dell'erezione. È possibile stimare l'entità della disfunzione erettile nei pazienti sottoposti a PR analizzando diversi fattori di rischio dividendoli in:

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

È fondamentale valutare la funzione erettile del paziente prima dell'intervento mediante la somministrazione di questionari validati (IIEF-5): non ha infatti senso eseguire la riabilitazione sessuale né in pazienti privi di erezioni prima dell'intervento chirurgico, né in coloro che non sono interessati all'attività sessuale. Un adeguato *counseling* sia del paziente che della *partner* costituisce un ottimo punto di partenza per ottenere i risultati più soddisfacenti.



**a. Riabilitazione sessuale dopo PR nerve sparing**

Nei pazienti giovani sottoposti a PR *nerve-sparing* 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.

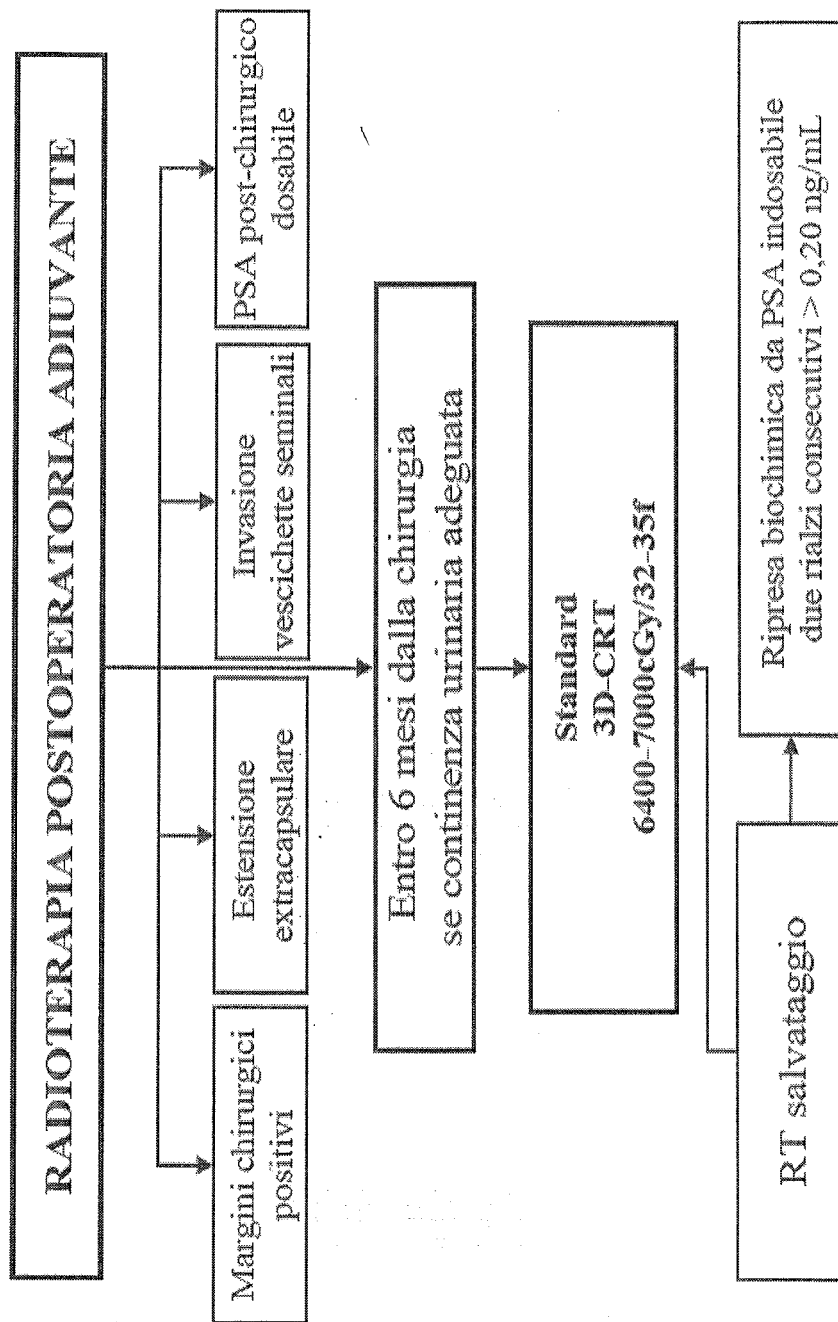
**b. Riabilitazione sessuale dopo PR non- nerve sparing**

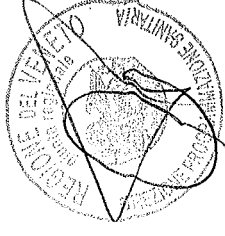
La iniezione intracavernosa o intrauretrale di prostaglandine rappresenta la terapia di scelta nei soggetti sottoposti a PR senza risparmio delle fibre nervose. Le prostaglandine infatti per funzionare non richiedono l'integrità nervosa per indurre l'erezione; tuttavia hanno come limite la scarsa accettabilità 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.

**18) RADIOTERAPIA ADIUVANTE**

È proponibile a pazienti con caratteristiche sfavorevoli (margini positivi, invasione delle vescichette seminali, estensione extra-capsulare, PSA postoperatorio dosabile) valutando con il paziente i relativi rischi e benefici. La radioterapia post-operatoria (64-70 Gy/32-35F) va eseguita entro 4-6 mesi dalla chirurgia, in relazione al raggiungimento della continenza urinaria. In caso contrario, sulla base di alcuni parametri sfavorevoli, può essere presa in considerazione la terapia ormonale la cui durata verrà valutata in base alla classe di rischio (vedi tabella sottostante).







## 19) RADIOTERAPIA ESCLUSIVA RADICALE

### a. Radioterapia a fasci esterni

Devono essere sempre impiegate tecniche 3D conformazionali o IMRT (*Intensity Modulated Radiotherapy*). Le tecniche IGRT (*Image-Guided Radiotherapy*) sono indispensabili quando vengono prescritte dosi  $\geq 78$  Gy. L'accuratezza del trattamento può essere migliorata attraverso l'uso di presidi quali reperi fiduciali radio-opachi, *transponder* elettromagnetici, etc.

Per i pazienti a basso rischio possono essere considerate adeguate dosi di 74-78 Gy in frazionamento convenzionale sulla ghiandola prostatica ( $\pm$  vescichette seminali per parte del trattamento).

Per pazienti con malattia a rischio intermedio o alto, le dosi saranno  $\geq 78$  Gy, in frazionamento convenzionale (o biologicamente equivalenti con regimi ipofrazionati) così da migliorare il controllo biochimico di malattia. Schemi di ipofrazionamento moderato (per es. 70 Gy in 28 frazioni da 2,5 Gy) sono stati validati da numerosi studi e sono da considerare di uso routinario. Il trattamento con schemi di ipofrazionamento a dosi ultra-elevate è da considerarsi sperimentale e dovrebbe essere eseguito all'interno di protocolli con rigorosi criteri di selezione.

A pazienti con malattia a rischio intermedio, può essere proposta l'irradiazione delle stazioni linfonodali pelviche e deprivazione androgenica per 3-6 mesi (neoadiuvante/concomitante/adiuvante).

A pazienti con malattia ad alto rischio, può essere proposta l'irradiazione dei linfonodi pelvici associata a 2-3 anni di deprivazione androgenica (neoadiuvante/concomitante/adiuvante).

La radioterapia ad intensità modulata (IMRT) è da preferirsi quando il volume di trattamento deve interessare anche le stazioni linfonodali e per dosi  $>$  di 76 Gy a livello prostatico.

### 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 (vedi tabella sottostante).

### **RADIOTERAPIA ESCLUSIVA RADICALE**

Classe di Rischio Basso	3D-CRT/IMRT CON IGRT o Brachiterapia
Classe di Rischio Intermedio	RT (3DCRT/IMRT con IGRT ± terapia di deprivazione androgenica (ADT) short-term (3-6 mesi) neoadiuvante/concomitante/adiuvante
Classe di Rischio Alto	RT (3DCRT/IMRT con IGRT quotidiana) + deprivazione androgenica (ADT) a lungo termine (2-3anni) neoadiuvante/concomitante/adiuvante
<p><b>PSA DOPO RADIOTERAPIA CON INTENTO CURATIVO</b></p> <p>Il raggiungimento al nadir di un valore di PSA &lt; 1.0 ng/ml riflette in genere la radicalità del trattamento. Il nadir in genere viene atteso tra 6 e 12 mesi dalla fine della terapia. La definizione standard di recidiva biochimica dopo RT, con o senza terapia ormonale, viene definita da un aumento del PSA <math>\geq 2</math> ng/ml rispetto al nadir.</p>	

## 20) TERAPIA ENDOCRINA DEPRIVAZIONE ANDROGENICA

Il trattamento con LH-RH analoghi o antagonisti è indicato in pazienti con linfonodi positivi e nei casi già descritti precedentemente, in associazione alla radioterapia, la cui durata va stabilita in base alle comorbidità e tollerabilità.

## 21) VALUTAZIONE FISIATRICA

Entro un mese dalla data programmata della prostatectomia, sarebbe auspicabile e da proporre in ambito di studi prospettici, sottoporre i pazienti a una valutazione fisiatrice, durante la quale il medico informa il paziente sul programma riabilitativo preventivo. A seguire, il paziente effettua un colloquio con il fisioterapista, il cui compito è di dare al paziente le informazioni necessarie per eseguire la ginnastica preventiva del pavimento pelvico. Si apprendono così semplici esercizi di contrazione perineale da ripetere in autonomia prima dell'intervento e, non appena possibile, nel post-operatorio.

## 22) TRATTAMENTO FISIATRICO

Dopo PR, se permane l'incontinenza dopo 30-90 giorni dalla rimozione del catetere, su valutazione dell'urologo, il paziente effettua un secondo controllo fisiatrico: in base alla valutazione clinica, si classificherà il paziente in

- incontinente lieve, che verrà rivalutato dopo circa 45 giorni;
- incontinente moderato-severo che verrà, nel caso, inviato a trattamento fisioterapico specifico, comprendente la chinesiterapia pelvi-perineale, la stimolazione elettrica funzionale, il *biofeedback* e la rieducazione minzionale. A circa 90 giorni dalla conclusione del ciclo, il paziente effettuerà un'ulteriore rivalutazione fisiatrice.

## 23) FOLLOW-UP PER MALATTIA LOCALIZZATA

Dopo chirurgia radicale, il valore di PSA deve risultare indosabile. L'emivita del PSA (circa 3 giorni) suggerisce che la prima valutazione del PSA postoperatorio possa essere effettuata a distanza di 30 giorni dall'intervento, anche se un periodo di 6-8 settimane è probabilmente più affidabile. E' suggerito che le successive determinazioni di PSA, insieme alla visita urologica con esplorazione rettale, vengano eseguite 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.

Qualora si riscontrino livelli dosabili del PSA dopo PR, è raccomandabile considerare le variazioni nel tempo del biomarcatore in prelievi seriati.

Valori di PSA >0,2 ng/ml, confermati a un successivo prelievo eseguito a 4 settimane di distanza, definiscono un possibile rischio di recidiva biochimica di malattia dopo PR. Il monitoraggio 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 al pT del tumore primitivo, consentono di differenziare le diverse situazioni cliniche: persistenza di malattia dopo trattamento con intento radicale, ripresa di malattia locale, ripresa di 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:

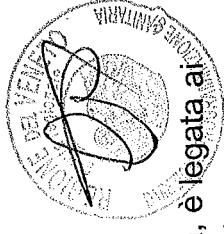
- pazienti ad alto rischio di mortalità cancro specifica: *PSA-DT* <3 mesi, interessamento delle vescichette seminali (pT3b), *Gleason score* 8-10 o tempo alla recidiva biochimica inferiore a 3 anni dalla PR.
- pazienti a basso rischio di mortalità cancro specifica: *PSA-DT* >12 mesi, malattia organo confinata (pT3a), *Gleason score* <7 o tempo alla recidiva biochimica oltre i 3 anni dalla PR.

In caso di ripresa biochimica di malattia, si può rendere opportuna 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 e scintigrafia ossea) sulla base dei livelli di PSA e delle opzioni terapeutiche disponibili, alla luce della verosimile sede di ripresa di malattia. La PET/TAC può essere utilizzata per evidenziare localizzazioni ossee o linfonodali nei pazienti con PSA >1,0 ng/dl.

#### 24) RT DI SALVATAGGIO PER RECIDIVA BIOCHIMICA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE

Il paziente sottoposto a PR che presenti due incrementi successivi del PSA >0,2 ng/ml, è candidato ad un trattamento con RT di



salvataggio. La scelta fra osservazione o inizio immediato di RT di salvataggio nei pazienti con ripresa biochimica di malattia, è legata ai parametri anatomo-patologici e al PSA-DT. Comunque, nei soggetti che hanno raggiunto una buona continenza urinaria, sarebbe auspicabile che il trattamento venisse iniziato con PSA  $\leq 0,5$  ng/ml. Il trattamento concomitante e sequenziale con LH-RH analogo è indicato solo in presenza di un Gleason score elevato e valori di PSA-DT che rendano elevata la probabilità di recidiva sistemica.

## 25) 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.

Il trattamento ormono soppressivo di riferimento è quello con l'LH-RH analogo. Gli LH-RH analoghi possono essere somministrati in formulazioni *depot* mensili o trimestrali. La castrazione chirurgica è una opzione attualmente proponibile in limitati casi selezionati.

Il trattamento con LH-RH analogo deve portare a una riduzione persistente del testosterone (T) al di sotto del limite di castrazione. Il limite di castrazione è stato definito anni fa come un valore di testosteroneemia  $<50$  ng/dl (1,7 nmol/l). L' introduzione di metodi più accurati del dosaggio del (T) hanno fatto attualmente abbassare il suo livello per la "castrazione farmacologica" a 20 ng/dl (1 nmol/L). La soppressione del (T) 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 l'eliminazione dei 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 proponibile (Nota AIFA 79) la terapia con Bifosfonati (Alendronato, Risendronato o Acido Zoledronico). In pazienti selezionati tali farmaci possono



essere sostituiti con Denosumab soprattutto in caso di insufficienza renale.

In alternativa al trattamento continuativo con LH-RH analoghi è stato proposto il trattamento intermittente con LH-RH-analoghi o l'utilizzo di antiandrogeni in monoterapia.

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'uso 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.

In uno studio prospettico è stato suggerito la possibilità di utilizzare gli anti androgeni puri in monoterapia (Bicalutamide 150 mg/die) nei pazienti con *PSA relapse* e assenza di metastasi (M0) con risultati apparentemente simili a quelli ottenibili con l'utilizzo degli LH-RH analoghi, per cui può essere proposta a pazienti selezionati per evitare gli effetti indesiderati degli LH-RH analoghi.

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 elevato (7-10) e lunga aspettanza di vita. Nei restanti pazienti la scelta terapeutica andrebbe discussa valutando il rapporto costo beneficio (effetti collaterali vs possibile miglioramento della sopravvivenza cancro specifica).

## 26) 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. L'uso dell'LH-RH analogo è il trattamento di riferimento; in alternativa possono essere proposte altre tecniche locali d'irradiazione o utilizzo di ultrasuoni (HIFU), etc. In casi molto selezionati, può essere, dopo adeguata informazione del paziente e nell'ambito di una discussione multidisciplinare, la possibilità di una PR di salvataggio.

## 27) RISTADIAZIONE E FOLLOW-UP PER RECIDIVA BIOCHIMICA (non disponibili studi clinici specifici) allegato 1: *Monitoraggio in corso di terapia endocrina*



## 28) TERAPIA MEDICA PER MALATTIA AVANZATA (M1) (allegato 2)

### Malattia metastatica sensibile alla castrazione.

La sopravvivenza mediana dei pazienti a partire dal riscontro di metastasi (recidiva dopo trattamenti radicali locali o, meno frequentemente, alla prima diagnosi) è di almeno 42 mesi, ma questa popolazione è estremamente eterogenea. L'evoluzione clinica appare legata al numero e alla sede (scheletriche e/o viscerali) delle metastasi, al Gleason Score del tumore primitivo, ai valori di PSA e fosfatasi alcalina ed al *Performance Status* del paziente.

Il trattamento di prima linea per il carcinoma della prostata in fase metastatica 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 T pari o <50 ng/dl (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'aggiunta di un antiandrogeno all'LH-RH analogo (blocco androgenico totale -BAT) ha dimostrato un incremento marginale in termini di sopravvivenza dei pazienti, rispetto alla sola terapia con LH-RH analogo, e viene utilizzata solo in pazienti con malattia a maggiore aggressività biologica ed estensione.

In pazienti con malattia limitata o poco sintomatica, e che desiderino limitare alcuni effetti indesiderati della deprivazione androgenica, come l'impotenza e l'ipotrofia muscolare, può essere proposto l'impiego degli antiandrogeni in monoterapia, anche se gli studi randomizzati non hanno dimostrato che il solo anti-androgeno ottenga equivalente sopravvivenza rispetto alla deprivazione androgenica con LH-RH analogo.

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 pazienti selezionati con malattia M1 asintomatica che presentino una buona risposta dopo il periodo di trattamento di induzione, si può proporre la IAD.





Uno schema suggerito potrebbe essere:

- sospendere il trattamento con LH-RH analogo (fase off) dopo almeno 6-7 mesi di trattamento se il PSA raggiunge valori  $<4$  ng/ml. Il trattamento ormono-soppressivo andrebbe ripreso (fase on) qualora il PSA raggiunga valori di 10-20 ng/ml o valori analoghi a quelli pre trattamento IAT se il valore iniziale pre-trattamento era  $<20$  ng/ml.

In tutti i pazienti con malattia M1 sintomatica che iniziano LH-RH analoghi è consigliabile una concomitante terapia antiandrogenica di breve periodo per ridurre il rischio del fenomeno del "flare up". In questi casi la terapia anti androgenica va iniziata 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.

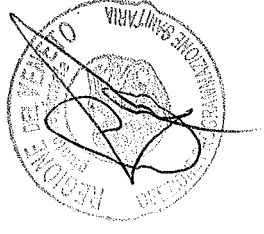
Nel caso di Pazienti M1 con rischio di compressione midollare o significativa ostruzione cervico-uretrale potrebbe essere preferenziale l'utilizzo degli LH-RH antagonisti, oltre ad una tempestiva valutazione urologica, ortopedica e radioterapica per prevenire il danno midollare e la ritenzione urinaria acuta.

Alla documentazione di una progressione di malattia in corso di trattamento con LH-RH analogo in presenza di livelli di castrazione documentati da un dosaggio della testosteronemia, può essere aggiunto un farmaco anti-androgeno, anche se non ci sono evidenze di un miglioramento della sopravvivenza cancro specifica con questa strategia, e la durata del controllo di malattia è in genere di breve durata.

Pazienti con malattia metastatica ormono-sensibile con buon PS, possono essere candidati ad un trattamento combinato di deplezione androgenica e chemioterapia con docetaxel. 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 New Engl J Med 2015, 15 mesi in James Lancet 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 rappresenta il nuovo standard terapeutico per pazienti che si presentano all'esordio in fase metastatica, con buon PS.

A marzo 2016 la CTS dell'AIFA ha formalmente approvato l'utilizzo di docetaxel per questa indicazione, che è stata inserita nella lista



aggiornata dei farmaci ad uso consolidato autorizzati e rimborsabili secondo legge 648 (luglio 2016).

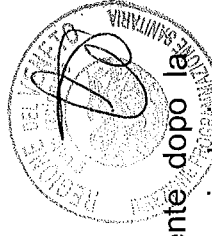
b. **Malattia resistente alla castrazione:** (Allegato 2 bis) è definita quando la neoplasia progredisce in corso di trattamento endocrino, nonostante i livelli di testosterone risultino soppressi ( $<50$  ng/dl o  $<1,7$  nmol/L). Pertanto per identificare la presenza di una malattia ormono refrattaria 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 valutabili alla TC / RM e scintigrafia ossea).

Nei pazienti in trattamento androgenico combinato, blocco androgenico totale, (BAT) con LH-RH analogo e antiandrogeno puro (Flutamide o Bicalutamide) va sospeso il trattamento con antiandrogeno. L'eventuale risposta al *withdrawal effect* dovrebbe essere documentata a 4 settimane dalla sospensione dell'antiandrogeno.

Il trattamento standard dei pazienti con malattia resistente alla castrazione è stato per molti anni la chemioterapia con docetaxel trisettimanale e prednisone (Allegato 2). Nella fase di malattia resistente alla castrazione, il trattamento con analoghi LH-RH viene generalmente proseguito durante e dopo la chemioterapia.

Da alcuni anni sono disponibili alcuni nuovi farmaci, per i quali non è ancora nota la migliore sequenza di utilizzo. Se la malattia è poco sintomatica e il paziente non è stato ancora esposto alla chemioterapia, può essere indicato l'utilizzo di abiraterone acetato, in associazione a prednisone.

In assenza di studi randomizzati di confronto diretto, non sono al momento disponibili algoritmi terapeutici specifici per l'utilizzo sequenziale dei farmaci oggi disponibili (abiraterone, enzalutamide, docetaxel, cabazitaxel). In caso di progressione di malattia (sintomatica, radiologica o di incremento del PSA) dopo trattamento di prima linea con docetaxel, le opzioni di seconda linea sono abiraterone acetato, enzalutamide o cabazitaxel. 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. Al momento non sono però disponibili studi prospettici controllati a sostegno di queste osservazioni.



Per i pazienti con sole metastasi scheletriche sintomatiche, può essere indicato l'alpharadin-radio 223, preferibilmente dopo la chemioterapia con docetaxel. Il trattamento con alpharadin-radio 223 richiede specifica autorizzazione dell'Ospedale alla manipolazione dei radionuclidi alfa-emittenti, e la prescrizione "potrà essere effettuata dagli specialisti oncologi, medici nucleari e radioterapisti unicamente a seguito di un processo decisionale condiviso" (Ddr n°17 04/03/2016). Il radio 223 è stato inserito nell'elenco dei farmaci ad alto costo per i quali è prevista la richiesta di rimborso tramite mobilità intra-regionale.

Al fine di garantire al paziente l'utilizzo adeguato di tutte le opzioni di cura si raccomanda che la decisione terapeutica venga effettuata in ambito multidisciplinare.

Per i pazienti anziani (età superiore a 70 anni) è auspicabile 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 vanno modulate in base all'appartenenza dei pazienti alle diverse classi.

L'utilizzo di test iniziali di screening (come ad esempio il G8 Screening Tool)(allegato 7) 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 interferenze farmacologiche. 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.

## 29) TRATTAMENTO DELLE METASTASI SCHELETRICHE

In presenza di malattia scheletrica è opportuna una valutazione multidisciplinare (radioterapista oncologo, oncologo medico, palliativista, radiologo interventista, chirurgo del rachide), per ottimizzare il controllo di malattia e la qualità della vita, attraverso le numerose opzioni di cura, sia sistemiche che locali. 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 stomatologica (come prevenzione dell'osteonecrosi mandibolare). La dose di acido zoledronico da somministrare deve tener conto dei valori della clearance della creatinina. Va inoltre aggiunto un supplemento di vitamina D. Il trattamento viene proseguito per 1-2 anni. 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 accordo unanime sul possibile impatto né sulla riduzione della frequenza degli eventi scheletrici né sulla sopravvivenza globale. Ne deriva che il suo utilizzo vada prevalentemente riservato a pazienti in fase ormono-resistente.

### **30) RADIOTERAPIA PER LA MALATTIA METASTATICA**

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).



### **31) RIVALUTAZIONE CLINICO-STRUMENTALE (allegato 3)**

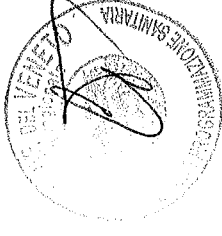
Quali esami debbano essere eseguiti e quando, per valutare l'andamento della malattia metastatica in corso di trattamento sistemico, non sono codificati in modo univoco. La TC del torace e dell'addome (con valutazione dell'encefalo in caso di sintomi neurologici) e la scintigrafia ossea rappresentano 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/TAC con colina, altri). La cadenza degli esami viene modulata in base all'estensione e all'aggressività biologica della malattia, ai sintomi, e ai valori di PSA. L'utilizzo del solo PSA come indice di risposta o progressione al trattamento va valutato con estrema cautela, sia in relazione ai noti fenomeni di aumento paradossale nelle fasi iniziali di trattamento, che al recente riscontro che alcuni farmaci hanno ottenuto un significativo miglioramento in termini di sopravvivenza, in assenza di riduzione del PSA (farmaci immunologici, terapie a bersaglio molecolare e alfaradin).

### **32) CURE SIMULTANEE**

Per cure simultanee intendiamo una precoce integrazione delle cure palliative concomitanti alle terapie antitumorali, al fine di garantire al paziente e alla sua famiglia la migliore qualità di vita. Le cure simultanee trovano indicazione in presenza di malattia metastatica quando l'obiettivo non è la guarigione ma la qualità della vita del paziente. I malati da avviare ad un programma di cure simultanee rispondono ai seguenti criteri:

- malattia avanzata,
- terapie antitumorali in corso,
- 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 l'attivazione di un ambulatorio di cure simultanee nel Centro che ha in cura il paziente, per garantire un adeguato controllo dei sintomi (dolore in particolare), e al fine 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. La continuità delle cure a domicilio e nelle residenze protette previste, deve essere garantita dal MMG e dalla rete territoriale delle cure palliative.

### 33) CURE PALLIATIVE

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 territoriale, 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.

I criteri generali per attivare le cure palliative sono legati criteri:

- terapeutici: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato;
- clinici: quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, con PS <50;
- prognostici: previsione di sopravvivenza < a 3 mesi.

Viene considerato non appropriato prescrivere un trattamento antitumorale in un paziente con aspettativa di vita orientativamente inferiore ai 30 giorni dal decesso, o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo, quando questo non sia finalizzato a migliorare la qualità della vita del paziente.



**ALLEGATI**



**ALLEGATO 1: Monitoraggio in corso di terapia endocrina**

CATEGORIE	VALUTAZIONI	VALUTAZIONI AGGIUNTIVE
RECIDIVA BIOCHIMICA (in terapia endocrina)	<ul style="list-style-type: none"><li>-Visita, PSA e testosterone ogni 3-6 mesi.</li><li>-Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo (calcio, fosfato, ALP, PTH, vitamina D) ogni 6 mesi.</li><li>-Scintigrafia ossea: in base a sintomatologia clinica e valori di PSA.</li><li>-TC torace/addome con e senza contrasto: in base ai valori di PSA e sintomi.</li><li>-PET/TC con collina: solo in pazienti selezionati in base ad esiti esami radiologici precedenti, sintomi ed evoluzione PSA.</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>



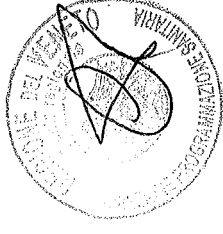


**ALLEGATO 2: Opzioni di trattamento per la malattia metastatica**

FASE di MALATTIA	I LINEA	II LINEA	Altre OPZIONI
SENSIBILE ALLA CASTRAZIONE	LHRH analogo (+ AA nelle prime 4 settimane) o LH-RH antagonista	Aggiungere AA**	Togliere AA**
	Docetaxel x 6 cicli +LH-RH analogo/antagonista	Non definito da studi prospettici	
	Blocco androgenico totale (LH-RH analogo + AA) (pazienti selezionati)	Togliere AA**	
	AA (pazienti selezionati)	Aggiungere LH-RH analogo	Togliere AA**
REISTENTE ALLA CASTRAZIONE	Docetaxel + Prednisone Abiraterone + Prednisone Alpharadin (Radio 223) +/- Ac. Zoledronico o denosumab (se metastasi ossee)	Abiraterone +Prednisone Docetaxel + Prednisone Enzalutamide Alpharadin (Radio 223) Cabazitaxel+ Prednisone	Mitoxantrone + Prednisone Docetaxel + Prednisone ( <i>re-challenge</i> )

**AA: Antiandrogeno** \*\*NB: l'aggiunta di anti-androgeno alla progressione in corso di LH-RH analogo oppure la sua interruzione dopo progressione durante Blocco androgenico totale (BAT) non hanno dimostrato impatto sulla sopravvivenza globale.

NB: 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 2 bis: Opzioni di trattamento per la malattia metastatica resistente alla castrazione

*Raccomandazioni Evidence Based a cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta*

### PRE-DOCETAXEL (1° LINEA)

#### - ABIRATERONE E ENZALUTAMIDE: RACCOMANDATO

**Abiraterone e Enzalutamide** sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo superiore al 60% dei pazienti con malattia metastatica, resistente alla castrazione, asintomatica o lievemente sintomatica, nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata. Pur in assenza di definizione precisa negli studi clinici, ritiene che i pazienti non candidabili a chemioterapia siano pazienti con una o più delle seguenti caratteristiche:

- lunga durata di risposta alla terapia di deprivazione androgenica (> 12 mesi);
- elevato tempo di raddoppiamento del PSA elevato (> 6 mesi);
- assenza di lesioni viscerali.

**Criteri di scelta dei due farmaci:** (i) abiraterone acetato non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con: scompenso cardiaco e ridotta funzionalità cardiaca; ipertensione non controllata, ipokaliemia e condizioni che causano ritenzione di liquidi; diabete non controllato; compromissione epatica severa; (ii) enzalutamide non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con predisposizione a crisi epilettiche o storia di crisi epilettiche oppure con sindrome da encefalopatia posteriore reversibile; (iii) sia abiraterone acetato che enzalutamide dovrebbero essere utilizzati con cautela in pazienti con insufficienza renale severa e con recenti patologie cardiache serie in quanto non esistono evidenze in tali pazienti; (iv) qualora i pazienti siano considerati candidabili ad entrambi i farmaci, deve essere privilegiato quello a minor costo. A fronte del calcolo dei costi al netto degli accordi negoziali di abiraterone acetato, quest'ultimo, allo stato attuale, risulta essere il farmaco economicamente più vantaggioso.



**POST-DOCETAXEL (II° LINEA)**

**ABIRATERONE E ENZALUTAMIDE: RACCOMANDATO**

**Abiraterone e Enzalutamide** sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo superiore al 60% dei pazienti adulti maschi con carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.

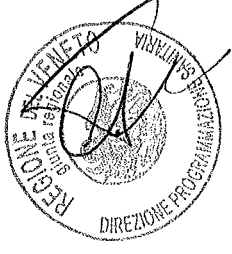
Criteri di scelta dei due farmaci: (i) abiraterone non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con: scompenso cardiaco; ridotta funzionalità cardiaca; ipertensione non controllata, ipokaliemia e condizioni che causano ritenzione di liquidi; diabete non controllato; compromissione epatica severa; (ii) enzalutamide non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con predisposizione a crisi epilettiche o storia di crisi epilettiche oppure con sindrome da encefalopatia posteriore reversibile; (iii) sia abiraterone che enzalutamide dovrebbero essere utilizzati con cautela in pazienti con insufficienza renale severa e con recenti patologie cardiache serie in quanto non esistono evidenze in tali pazienti; (iv) nei pazienti già trattati con abiraterone acetato o enzalutamide) non somministrato in precedenza, tenendo in considerazione la durata di risposta raggiunta con quello precedente.

Qualora i pazienti siano considerati candidabili ad entrambi i farmaci, deve essere privilegiato quello a minor costo.

**CABAZITAXEL : RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI**

Cabazitaxel sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10% e il 30% dei pazienti maschi adulti con cancro della prostata metastatico ormono-refrattario, trattati in precedenza con un regime a base di docetaxel.

Criteri di scelta di cabazitaxel: cabazitaxel non dovrebbe essere usato in pazienti con: performance status  $\geq 2$  o con ridotta riserva ematologica.



**ALPHARADIN (RADIO 223)**

- Pre-docetaxel (I° linea): raccomandato in pazienti selezionati (previsto utilizzo nel 10- 30% dei pazienti)
- Post-docetaxel (II° linea): moderatamente raccomandato (previsto utilizzo nel 30- 60% dei pazienti)

---

**NB: La gestione dei pazienti oncologico dovrà essere garantita mediante la condivisione del caso clinico all'interno del gruppo multidisciplinare (vedi nota 12)**



**ALLEGATO 3: Monitoraggio per malattia metastatica in trattamento sistemico**

CATEGORIE	VALUTAZIONI PRINCIPALI	VALUTAZIONI AGGIUNTIVE
Terapia Endocrina	<p>-Visita, PSA, emocromo e biochimica completa, testosteronemia: ogni 3-4 mesi.</p> <p>- Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo*: ogni 6-12 mesi.</p> <p>-Scintigrafia ossea: in base a evoluzione, dolore, e livelli di PSA.</p> <p>-TC torace/addome: in base a sintomi, livelli di PSA, sospetta progressione.</p> <p>-PET/TC con colina o acetato: solo in pazienti selezionati in relazione a decorso clinico, sedi di malattia e risultati degli esami radiologici precedenti.</p>	<p>-visita cardiologica basale e poi in relazione a evoluzione clinica.</p>
Chemioterapia +/- bifosfonati	<p>-Visita, emocromo e funzione renale: ad ogni ciclo.</p> <p>-PSA ed esami ematochimici completi: ogni 3 mesi.</p> <p>- Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo* ogni 6-12 mesi.</p> <p>-Scintigrafia ossea: in relazione ai sintomi e livelli di PSA.</p> <p>-TC torace/addome: ogni 4 mesi (se malattia viscerale) e in relazione ad andamento clinico e valori di PSA.</p> <p>-PET/TC con colina o acetato: solo in pazienti selezionati in relazione a decorso clinico, sedi di malattia e risultati degli esami radiologici precedenti.</p>	<p>-visita cardiologica basale e poi in relazione a evoluzione clinica.</p> <p>-altri esami radiologici su indicazione.</p>

\*Calcio, Fosfato, CTX, vitamina D

**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:
- Numero di biopsie con neoplasia lato dx:
- Numero di biopsie con neoplasia lato sn:
- Neoplasia monolaterale o bilaterale:
- Estensione della neoplasia in ogni singola ago biopsia: mm o percentuale totale di neoplasia: (\*\*/ \*):
- Numero di biopsie positive per PIN di alto grado:
- 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:





### ALLEGATO 5: Stadiazione

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, 2010 VII edizione).

#### Tumore primario (T)

Stadiazione Clinica		Stadiazione Patologica
cTx	Tumore primario non può essere definito	-
cT0	Nessuna evidenza di T	-
cT1	T non palpabile né visibile agli esami radiologici	NON APPLICABILE
cT1a	Riscontro istologico incidentale < 5% del tessuto prostatico rimosso	-
cT1b	Riscontro istologico incidentale >5% del tessuto prostatico rimosso	-
cT1c	T identificato alla biopsia (esempio per rialzo di PSA) ma non palpabile né visibile all'imaging radiologico	-
cT2	T confinato alla prostata	pT2 T confinato alla prostata
cT2a	T che coinvolge metà di un lobo prostatico o meno.	pT2a T unilaterale, che coinvolge <50% di un lobo o meno
cT2b	T che coinvolge più della metà di un lobo ma non entrambi i lobi	pT2b Tumore unilaterale, che coinvolge >50% di un lobo ma non entrambi i lobi



cT2c	T che coinvolge entrambi i lobi prostatici	pT2c	T bilaterale limitato alla prostata
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





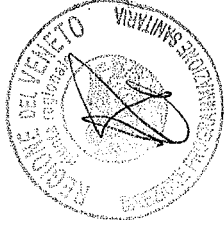
**Metastasi a distanza (M)**

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: Follow-up condiviso Associazione Italiana Oncologia Medica 2016**

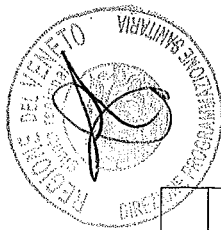
Procedura	Raccomandazione	Qualità + livello dell'evidenza SIGN*	Forza della raccomandazione
<b>Esplorazione rettale</b>	Ogni 6 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, poi una volta all'anno. In particolare da eseguire nel dubbio di recidiva locale.	D	Positiva debole
<b>Marcatori (dosaggio PSA)</b>	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	D	Positiva debole
<b>Monitoraggio effetti collaterali</b>	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.	4D	Positiva debole
<b>Procedure non raccomandate</b>	<b>In assenza di indicazioni cliniche</b> i seguenti esami sono sconsigliati: scintigrafia ossea, TC-PET con colina; radiografia del torace; ecografia addominale.	D	Positiva debole
<b>Dopo i primi 5 anni</b>	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	D	Positiva Debole

\* The Scottish Inter collegiate Guidelines Network (SIGN)



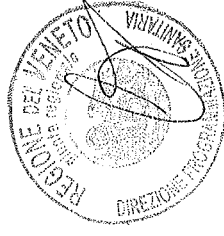
**ALLEGATO 7: G8 screening tool per il paziente anziano (Bellera CA, et al. Ann Oncol 2012)**

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



## ELENCO INDICATORI

INDICATORE	FASE/EPISSODIO	FONTE	BENCHMARK	SIGNIFICATO
1. % di pazienti con PSA confermato ad almeno 1 settimana di distanza	Diagnosi	Linee Guida EAU e AIOM	>90% dei pz	Presenza di tumore
2. Tempo intercorso tra il giorno della biopsia e la consegna del referto istologico	Diagnosi	Parere esperti	< 20 giorni	Adeguatezza tempi refertazione
3. % di pazienti sottoposti a TC addome completo con MDC	Stadiazione	Linee guida	>90% dei pz a rischio intermedio/alto	Adeguatezza della stadiazione
4. Numero di prelievi 12 (+ eventualmente 2) (nota 7 Biopsia)	Stadiazione/ intervento	Parere esperti	> 90 %	Adeguatezza stadiazione
5. % pazienti che necessitano di un ulteriore ricovero entro 30 giorni dall'intervento	Chirurgia	AGENAS	< 5 %	Qualità dell'intervento
6. Tempo inizio radioterapia esclusiva	Radioterapia	Parere esperto	<90 giorni	Efficienza della Radioterapia
7. N° prostatectomie/anno	Chirurgia	AGENAS/ DOC PCU	>50 procedure/anno	Expertise team chirurgico
8. N° nuovi pazienti presi in carico/anno	Oncologia Medica	Doc PCU	>50	Expertise team oncologia medica
9. % pazienti con malattia avanzata, in cure simultanee	Oncologia Medica/ Radioterapia	Documento AIOM cure simultanee	* >70%	Appropriatezza delle cure
10. % pazienti che hanno ricevuto chemioterapia negli ultimi 30 giorni di vita	Oncologia Medica	Letteratura Documento Regionale	Audit regionale 2013 < 10%	Appropriatezza delle cure
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



## ELENCO DEI COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

**Coordinatori Scientifici:** Filiberto Zattoni, Direttore UOC Urologia Azienda Ospedaliera/Università Padova, Giovanni Mandoliti, Direttore UOC Radioterapia Oncologica, Azienda ULSS 18 Rovigo

Componenti	Qualifica
ARTIBANI WALTER	Direttore UOC Urologia - AOUI - Verona
BASSO UMBERTO	Dirigente Medico UOC Oncologia Medica 1 - IOV IRCCS Padova
CALORE MARCO	Medico di Medicina Generale (FIMMG)
FEDELI UGO	Dirigente Medico - Sistema Epidemiologico Regionale - Regione del Veneto
GARDIMAN MARINA	Responsabile SS Neuropatologia, Anatomia Patologica, AOU Padova
GAVA ALESSANDRO	Rappresentante LILT Regione Veneto
GION MASSIMO	Responsabile Centro Regionale Biomarcatori, Azienda ULSS 12 Veneziana
MANDOLITI GIOVANNI	Direttore UOC Radioterapia Oncologica, Azienda ULSS 18 Rovigo
MORANDI PAOLO	Direttore Oncologia ULSS 12 Venezia
PORCARO ANTONIO BENITO	Dirigente Medico UOC Urologia - AOUI - Verona
POZZI MUCELLI ROBERTO	Direttore Dipartimento di Scienze Morfologico-Biomediche Sezione di Radiologia AOUI - Verona
TRENTIN LEONARDO	Direttore UOC Terapia del Dolore e Cure Palliative - IOV IRCCS Padova
ZAGONEL VITTORINA	Direttore Dipartimento di Oncologia Clinica e Sperimentale, UOC Oncologia Medica 1 - IOV IRCCS Padova
ZANETTI LIA	Dirigente Medico Fisiatra - UOC Riabilitazione Ortopedica, AOU Padova
ZATTONI FILIBERTO	Direttore UOC Urologia - AOU Padova