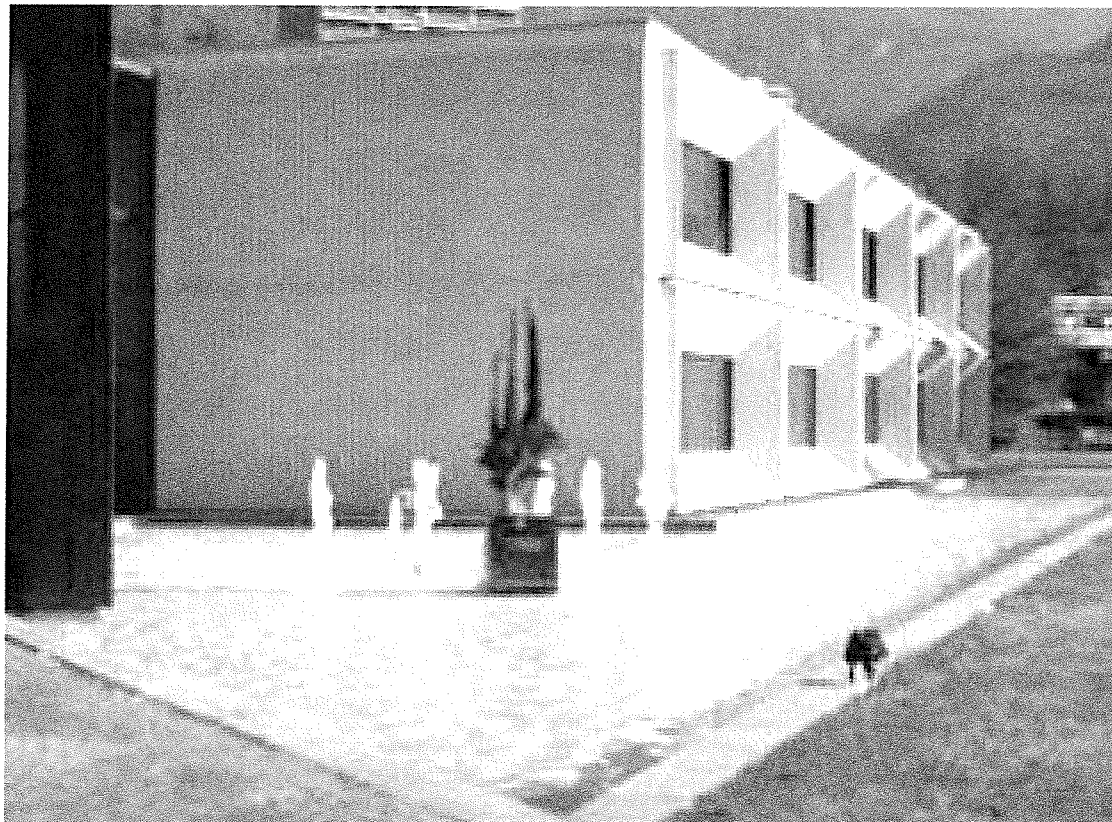


Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata	
		Rev.
		Data: 9 agosto 2016
		Pagina 1



**Percorso
diagnostico-terapeutico-assistenziale
della patologia oncologica
della prostata**

REDAZIONE	VERIFICA E CONTROLLO	APPROVAZIONE	ID
Gruppo di lavoro	Direttore Area Sistemi di Governance Dr. Giovanni Maria Guarrera	Direttore Sanitario Dr. Claudio Dario	71019479 Data di emissione 10.08.2016

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata	
		Rev.
		Data: 9 agosto 2016
		Pagina 2

Redazione a cura del gruppo di lavoro:

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
ORAZIO CAFFO	DIRIGENTE MEDICO	ONCOLOGIA MEDICA
TOMMASO CAI	DIRIGENTE MEDICO	UROLOGIA
FRANCESCO CHIUMEO	MMG	DISTRETTO EST
MARIO CRISTOFOLINI	ASS. DI VOLONTARIATO	LEGA ITALIANA LOTTA TUMORI (LILT)
ECCHER CRISTINA	COORDINATORE INFERM.	UROLOGIA
GORDAN DVORNIK GOJSALIC	DIRIGENTE MEDICO	ANATOMIA PATOLOGICA
GIOVANNI FELLIN	DIRIGENTE MEDICO	RADIOTERAPIA ONCOLOGICA
MAURO FERRARI	DIRIGENTE MEDICO	RADIOLOGIA DIAGNOSTICA
MICHELA MONTEROSSO (con funzioni di coordinamento)	DIRIGENTE MEDICO	GOVERNANCE CLINICA
SALVATORE MUSSARI	DIRIGENTE MEDICO	RADIOTERAPIA ONCOLOGICA
ANTONIO PALERMO	DIRIGENTE MEDICO	MEDICINA NUCLEARE
ANDREA POLVERINO	FARMACISTA	SERVIZIO FARMACEUTICO
ANDREA PALUCCI	DIRIGENTE MEDICO	MEDICINA NUCLEARE
ROBERTO RIZZELLO	DIRIGENTE MEDICO	EPIDEMIOLOGIA CLINICA E VALUTATIVA
EMANUELA TOFFALORI	DIRIGENTE MEDICO	PATOLOGIA CLINICA
PAOLA ZAMBIASI	COORDINATORE INFERM.	GOVERNANCE PROCESSI ASSISTENZIALI
PAOLA ZANETTI (con funzioni di segreteria)	COLLAB. AMMINISTRATIVO	GOVERNANCE CLINICA

Verifica e controllo a cura di:

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Giovanni Maria Guarrera	Direttore	Sistemi di Governance



**Percorso
diagnostico terapeutico assistenziale
della patologia oncologica della prostata**

Rev.

Data: 9 agosto 2016

Pagina 3

INDICE

1	INTRODUZIONE.....	4
2	SCOPO.....	4
3	AMBITO DI APPLICAZIONE.....	4
4	ABBREVIAZIONI E DEFINIZIONI.....	4
5	DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'	6
6	DIAGRAMMA DI FLUSSO	24
7	DOCUMENTAZIONE	27
8	INDICATORI.....	27
9	DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE.....	27
10	MONITORAGGIO.....	27
11	DOCUMENTI DI RIFERIMENTO E BIBLIOGRAFIA.....	28
12	ELENCO DEI DESTINATARI	30
13	DOCUMENTI ALLEGATI	30



Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata

Rev.

Data: 9 agosto 2016

Pagina 4

1 INTRODUZIONE

Il tumore della prostata, secondo tumore più frequente tra i maschi nel mondo, con una stima di 1,7 milioni di nuovi casi nel 2030, rappresenta in Italia la neoplasia più frequente tra i maschi (20% del totale dei tumori), diagnosticata con maggiore frequenza nella classe d'età 50-69 anni (22% del totale dei tumori diagnosticati tra i maschi). In considerazione della diversa aggressività delle differenti forme tumorali, il tumore prostatico, pur trovandosi al primo posto per incidenza, occupa il terzo posto nella scala della mortalità (8% sul totale dei decessi oncologici), con la quasi totalità dei casi riguardanti maschi al di sopra dei 70 anni. Si tratta comunque di una causa di morte in costante diminuzione (-2,3% per anno) da oltre un ventennio.

In provincia di Trento il trend d'incidenza del tumore prostatico è in aumento: il tasso standard d'incidenza è passato da 36,4/100.000 nel periodo 1995-1998 a 72,6/100.000 nel periodo 2007-2008. L'età media alla diagnosi è di 70 anni.

Il tumore prostatico è una malattia ad eziologia multifattoriale, risultato di una complessa interazione di fattori genetici (responsabili della familiarità e della diversa incidenza nelle razze umane) ed ambientali (fattori dietetici, cancerogeni presenti nell'ambiente).

In particolare, sono riconosciuti fattori di rischio:

- l'età
- la razza (la razza nera è più a rischio per i più elevati livelli circolanti di androgeni, di DHT e di 5-alfa reduttasi)
- una storia familiare di tumore della prostata (25% dei pazienti), i fattori genetici (9% di forme ereditarie; 43% nei pazienti con età < 55 anni)
- gli stili di vita: dieta (eccessivo apporto calorico e di grassi).

2 SCOPO

Il presente documento ha lo scopo di definire sul territorio provinciale un percorso omogeneo, strutturato e multidisciplinare per la diagnosi, la terapia e la gestione dei pazienti con patologia prostatica, ottimizzare la rete dei servizi in funzione delle esigenze dei pazienti, assicurare durante tutte le fasi la continuità assistenziale, promuovere la comunicazione e il confronto tra i professionisti coinvolti.

3 AMBITO DI APPLICAZIONE

Il percorso si applica alle strutture e ai servizi della APSS, alle strutture private convenzionate e agli ambulatori di medicina generale, dove operano professionisti che possono gestirne le diverse fasi.

4 ABBREVIAZIONI E DEFINIZIONI

APSS	Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari
ASAP	Proliferazione Acinare Atipica (condizione morfologica caratterizzata da atipie citologiche ed architetturali sospette per adenotumore ma insufficienti per una diagnosi definitiva)
BT	Brachiterapia



Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata

Rev.

Data: 9 agosto 2016

Pagina 5

CMD	Consulto Multidisciplinare
CRPC	Tumore della Prostata Resistente
CUP	Centro Unico di Prenotazione
ER	Esplorazione Rettale (primo approccio clinico al paziente prostatico in quanto la palpazione può rilevare un nodulo neoplastico che nella maggior parte dei casi origina nella porzione periferica della ghiandola; circa il 18% delle neoplasie prostatiche sono rilevate dalla sola esplorazione rettale, a prescindere dai valori di PSA)
FSH	Ormone follicolo-stimolante
Gy	Gray (unità di misura della dose assorbita di radiazione)
GS	Gleason Score (standard internazionale per la gradazione del tumore della prostata)
IGRT	Image Guided Radiotherapy
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
LEA	Livelli Essenziali di Assistenza
LH	Ormone luteinizzante (luteotropina)
LHRH	Ormone di rilascio ipotalamico delle gonadotropine
m.d.c.	Mezzo di contrasto
MMG	Medico di Medicina Generale
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PET	Tomografia ad Emissione di Positroni
PIN	Neoplasia Prostatica Intraepiteliale (lesione precancerosa)
PR	Prostatectomia Radicale
PRIAS	Prostate Cancer Research International Active Surveillance
PSA	Antigene Prostatico Specifico
PSADT	PSA Doubling Time
PSAL	PSA Libero
PSAR	PSA Reflex (dosaggio PSA e se tra 2.0 e 10 ng/mL approfondimento con rapporto PSAL/PSA)
PSAV	PSA Velocity
RALP	Robotic-Assisted Laparoscopic Prostatectomy
RAO	Raggruppamento di Attesa Omogeneo
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RTE	Radioterapia Esterna
SIO	Sistema Informativo Ospedaliero
SRE	Eventi correlati all'apparato scheletrico
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
SUV	Standardized Uptake Value (misura semi-quantitativa dell'accumulo del radiofarmaco nel tessuto)
TC	Tomografia Computerizzata (sinonimo: TAC)
RM	Risonanza Magnetica
3DCRT	Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy
TRUS	Transrectal Ultrasonography
UO	Unità Operativa

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata	
		Rev.
		Data: 9 agosto 2016
		Pagina 6

5 DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'

Nelle diverse fasi del percorso sono coinvolti il medico di medicina generale (MMG), i professionisti delle unità operative/servizi di: anatomia patologica, anestesia, laboratorio, medicina nucleare, oncologia medica, radiologia, radioterapia, urologia, cure palliative.

5.1 - Diagnosi precoce e screening

Per considerazioni complessive di costi, convenienza e accuratezza diagnostica, per la diagnosi di tumore alla prostata si utilizza il dosaggio periodico del PSA.

La maggior parte delle società scientifiche ritiene che non esistano i presupposti per proporre screening di popolazione. Benché lo screening consenta un incremento delle diagnosi di tumore prostatico con un maggior numero di casi con malattia localizzata, espone però ad un maggior rischio di sovra diagnosi e sovra trattamento e non consente di ottenere alcun beneficio in termini di sopravvivenza.

Pertanto, allo stato attuale delle conoscenze si può concludere quanto sotto sintetizzato.

- Screening organizzato di popolazione: non consigliato
- Screening spontaneo in soggetti asintomatici:
 - età < 50 anni e >75 anni o con aspettativa di vita < 10 anni: non consigliato
 - età > 50 anni o < 50 anni in presenza di familiarità o di razza nera: valutare per singolo caso spiegando all'interessato i potenziali rischi (sovra diagnosi e sovra trattamento) ed i possibili benefici

In assenza di sintomi e comunque di sospetto diagnostico, SI RACCOMANDA di NON inserire il dosaggio del PSA nei controlli ematologici di routine.

5.2 Fase diagnostica

Ambulatorio del Medico di Medicina Generale

La tipologia di paziente che può giungere nell'ambulatorio del MMG è riconducibile ai seguenti casi.

a. Paziente asintomatico senza fattori di rischio

In questo caso il medico informa il paziente sul rapporto rischio/beneficio che comporta l'esecuzione del test PSA, anche avvalendosi di materiale informativo (allegato n.8).

b. Paziente asintomatico con fattori di rischio

In questi casi il medico effettua l'esplorazione rettale e in caso di sospetto palpatorio prescrive il test PSAR, informando il paziente sulla predittività e sul rapporto rischio/beneficio del test. In caso di riscontro di valore di PSA superiore a 4ng/ml il medico invia il paziente a visita specialistica, utilizzando un codice RAO appropriato al caso clinico (allegato n.3).

c. Paziente asintomatico con PSA superiore a 4ng/ml

Il medico effettua l'esplorazione rettale e prescrive visita urologica con utilizzo codice RAO appropriato (allegato n.3).

d. Paziente con uno o più sintomi riferiti alle basse vie urinarie

In presenza di paziente che riferisce sintomi disurici, dopo una corretta anamnesi finalizzata alla ricerca di eventuali patologie extraurologiche in grado di modificare la minzione,



**Percorso
diagnostico terapeutico assistenziale
della patologia oncologica della prostata**

Rev.

Data: 9 agosto 2016

Pagina 7

assunzione di farmaci (anti-ipertensivi, diuretici etc), stile di vita, il medico effettua l'esplorazione rettale e, se indicato, prescrive il test PSAR informando il paziente sulla predittività e sul rapporto rischio/beneficio del test. In caso di riscontro di valore di PSA superiore a 4ng/ml il medico invia il paziente a visita specialistica, utilizzando un codice RAO appropriato al caso clinico (allegato n.3).

Ambulatorio specialistico

Effettua la valutazione e la programmazione accertamenti per confermare o escludere il sospetto di neoplasia.

La tipologia di paziente che può giungere nell'ambulatorio specialistico di urologia, su prescrizione del MMG o di altro specialista o spontaneamente, è riconducibile a quanto sotto descritto.

- a. Paziente asintomatico con valore PSA superiore a 4ng/ml
- b. Paziente sintomatico

L'accesso alla visita specialistica avviene tramite prenotazione al call center del CUP (n. 848 816816 da telefono fisso, n. 0461 379400 da cellulare) presso uno degli ambulatori presenti sul territorio provinciale nei quali sono presenti gli specialisti della U.O. Urologia dell'ospedale di Trento (ambulatori delle strutture ospedaliere di Trento, Rovereto, Arco, Tione, Borgo, Cavalese, Cles).

La visita è inoltre effettuabile negli ambulatori urologici del poliambulatorio del Centro Servizi Sanitari di Trento, oltre che nelle strutture private convenzionate S. Camillo di Trento e Solatrix di Rovereto.

Prima dell'accesso all'ambulatorio urologico il paziente si reca alla cassa per il pagamento del ticket, se dovuto, della prestazione cod. 89.7 *Visita specialistica Prima visita*.

L'approccio diagnostico al paziente con sospetto di patologia oncologica prostatica prevede:

- **raccolta anamnestica** finalizzata a ricercare i fattori di rischio: familiarità (primo e secondo grado di parentela), stili di vita (dieta, fumo, ...);
- **esame obiettivo** addominale, finalizzato alla ricerca di segni di patologia prostatica avanzata, come la valutazione della presenza di idronefrosi (segno di Giordano e ballottamento renale) in caso di ostruzione dovuta ad un tumore prostatico localmente avanzato;
- **esplorazione rettale**. Può essere un reperto di sospetto:
 - l'irregolarità della superficie della ghiandola
 - l'aumento di consistenza della ghiandola
 - la presenza di noduli
- prescrizione del **test PSAR**, se non già eseguito/disponibile.

In presenza di sospetto tumore della prostata, lo specialista prescrive su ricettario del SSN/ricetta dematerializzata la prestazione ambulatoriale codice 60.11.1 *Ago-biopsia ecoguidata della prostata*. La biopsia è prenotata a cura dell'ambulatorio urologico in agenda riservata all'unità operativa sia nell'ospedale di Trento che in quello di Rovereto.

Nella stessa seduta lo specialista prescrive la profilassi antibiotica pre-biopsia e programma la successiva visita di controllo per la lettura del referto (prestazione codice 89.01 *Anamnesi e valutazione, definite brevi*), dandone comunicazione al paziente.

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata	
		Rev.
		Data: 9 agosto 2016
		Pagina 8

5.3 Inquadramento diagnostico

Eseguita ambulatorialmente e in anestesia locale l'ago-biopsia ecoguidata della prostata, in base al referto anatomopatologico (vedi allegato n.2) sarà possibile avere:

caso negativo: effettuata la visita di controllo, lo specialista urologo riaffida il paziente al curante con pianificazione dei successivi controlli ed eventuale terapia;

caso dubbio (PIN alto grado): nel corso della visita di controllo, lo specialista urologo prescrive e programma visita di controllo e PSA per eventuale re-biopsia prostatica da eseguire non prima di sei mesi;

caso positivo: lo specialista/ambulatorio che ha in carico il paziente, in base alla classe di rischio (vedi punto 5.5.2), prescrive gli accertamenti necessari alla stadiazione:

- rischio basso: non sono routinariamente indicate ulteriori indagini diagnostiche strumentali
- rischio intermedio e alto:
 - o **TC addome** totale senza e con m.d.c. (prestazione codice 88.01.6 *TAC addome totale senza e con m.d.c.*), eventualmente estesa al torace (prestazione 87.41.1 *TAC torace senza e con m.d.c.*);
 - o **Scintigrafia scheletrica** (prestazione codice 92.18.2 *Scintigrafia ossea*): è appropriata nei pazienti:
 - con sospette localizzazioni ossee di malattia
 - con una aspettativa di vita > 5 anni

Su indicazione dello specialista urologo e/o radioterapista nell'ambito del consulto multidisciplinare, in accordo con lo specialista radiologo o medico nucleare, possono essere prescritti:

- o **RM multiparametrica della prostata** (prestazione codice 88.95.5 *RM addome inferiore e scavo pelvico senza e con m.d.c.*) le cui potenziali indicazioni sono: la stadiazione locale del parametro T e del parametro N in paziente a rischio intermedio o alto e candidato a trattamento radicale; lo studio di selezionati pazienti con rischio basso, quale ausilio nella scelta tra trattamento radicale e sorveglianza attiva; lo studio di pazienti con biopsie negative a fronte di forte sospetto di ca prostatico, anche per "mirare" successive biopsie su aree di maggior sospetto oltre agli usuali prelievi random;
- o **PET-TC con colina** (prestazione codice 92.18.7 *Tomografia ad emissione di positroni -PET - con correlazione Tac globale corporea*):
 - indicata nei pazienti ad alto rischio potenzialmente candidati ad un trattamento radicale/curativo (prostatectomia o radioterapia)
 - efficace nell'individuare pazienti con malattia estesa oltre i confini prostatici, eseguita per evitare inutili trattamenti invasivi e/o potenzialmente invalidanti.

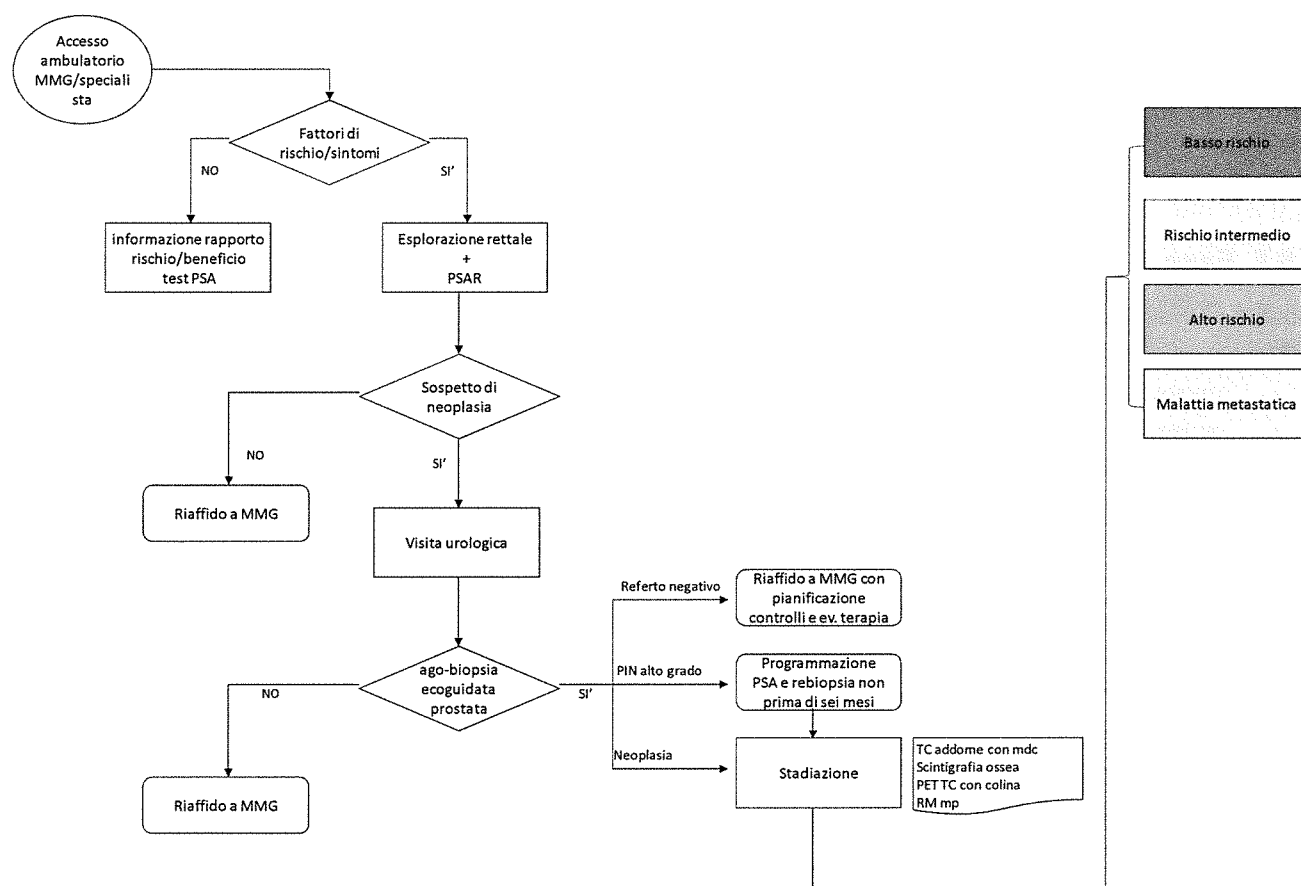
Per la programmazione degli accertamenti prescritti dallo specialista urologo, la segreteria dell'U.O. Urologia segnala i nominativi dei pazienti alla segreteria del Servizio TC/RM (tel. n.0461903543 o e-mail SegreteriaTC-RMS.Chiara@apss.tn.it) e a quella di Medicina nucleare (tel. n. 0461903132 o e-mail medicina nucleare@apss.tn.it) dell'ospedale S. Chiara.

E' cura della segreteria del Servizio TC/RM e di quella di Medicina nucleare:

- prenotare le prestazioni entro due settimane dalla richiesta;
- contattare i pazienti per la comunicazione della data dell'appuntamento fissato per l'esecuzione dell'indagine diagnostica.

I referti degli esami effettuati sono visualizzabili dagli specialisti dell'U.O. Urologia, oltre che dal MMG (Ampere) e dal paziente (TREC) nel rispetto delle modalità definite dalla APSS:

Fig. 1 Diagramma di flusso della fase diagnostica



5.4 Fase del Consulto Multidisciplinare

Completati gli accertamenti, il caso positivo viene sottoposto al Consulto multidisciplinare (CMD) presso l'ospedale di Trento.

Il CMD per la gestione dei pazienti con tumore della prostata ha come obiettivo:

- l'individuazione e la condivisione del programma terapeutico più appropriato per il singolo paziente
- l'avvio tempestivo delle cure
- il miglioramento delle competenze specifiche e l'integrazione multidisciplinare dei singoli specialisti

Il gruppo di CMD è composto da specialisti delle seguenti UU.OO. dell'ospedale di Trento:

- Urologia



Percorso
diagnostico terapeutico assistenziale
della patologia oncologica della prostata

Rev.

Data: 9 agosto 2016

Pagina 10

- Oncologia medica
- Radioterapia

Alla riunione del gruppo di CMD è presente il case manager (professionista formato) e, quando possibile, il medico curante del paziente (MMG) e le altre figure professionali (es. radiologo, medico nucleare, medico palliativista, psicologo,...) che a parere del gruppo possano contribuire alla ottimizzazione del processo di cura.

Il gruppo di CMD si riunisce con regolarità, effettua la valutazione multidisciplinare dei casi proposti e, in relazione alla stratificazione del rischio e alle caratteristiche cliniche, dà l'indicazione per le strategie terapeutiche di ogni paziente.

Il programma terapeutico definito dal gruppo CMD è documentato in SIO ed è comunicato al paziente in uno specifico incontro dall'urologo di riferimento e, se necessario, da altro specialista coinvolto che informeranno il paziente sulle opzioni terapeutiche ritenute appropriate.

Definito il trattamento, il case manager organizza il successivo percorso del paziente.

5.5 Fase terapeutica

5.5.1 Obiettivi della terapia

Il trattamento del tumore della prostata si propone i seguenti obiettivi:

- controllo della malattia (locale, a distanza e progressione)
- aumento delle aspettative di vita del paziente
- mantenimento della qualità di vita del paziente

5.5.2 Classe di rischio e approccio terapeutico della malattia localizzata

Vista l'eterogeneità dell'aggressività e della storia naturale del tumore della prostata è necessario tenere presente le caratteristiche prognostiche del tumore, i fattori di rischio e le comorbidità del paziente, l'impatto che il trattamento stesso può avere sulla qualità di vita.

E' possibile stratificare i pazienti in tre classi di rischio che differiscono per outcome oncologico e conseguenti possibili terapie.

Le strategie terapeutiche, descritte nel dettaglio nell'allegato n.4, saranno diverse in relazione alla classe di rischio a cui appartiene il paziente.

5.5.2.1 Terapia del basso rischio

Con il termine di basso rischio si identificano i pazienti affetti da tumore della prostata con le seguenti caratteristiche:

- Stadío Clinico: cT1 – T2a
- Gleason Score biptico: ≤ 6
- PSA alla diagnosi: < 10 ng/ml
- Biopsia: meno di 3 prelievi biptici positivi; ≤50% in ogni prelievo

Se il paziente ha un'aspettativa di vita <10 anni o è affetto da comorbidità o da patologie che hanno un impatto significativo sull'aspettativa di vita stessa, la strategia terapeutica dovrebbe essere la vigile attesa.

Nei pazienti a basso rischio con un'aspettativa di vita maggiore di 10 anni, tenuto conto delle

<div>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</div> <div></div>	<div>Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata</div>	
Rev.		
Data: 9 agosto 2016		
Pagina 11		

preferenze del paziente, possono essere prese in considerazione le seguenti alternative terapeutiche:

- sorveglianza attiva
- prostatectomia radicale
- radioterapia

5.5.2.2 Terapia del rischio intermedio

Con il termine di rischio intermedio sono identificati i pazienti affetti da tumore della prostata con una delle seguenti caratteristiche:

- Stadio Clinico: cT2b
- Gleason Score biptico: 7
- PSA alla diagnosi: 10-20 ng/ml

La scelta terapeutica nei pazienti con aspettativa di vita <10 anni dovrebbe essere la radioterapia (3DCRT/IMRT con IGRT ± terapia di deprivazione androgenica). Tale approccio oltre a garantire un controllo della malattia e della sopravvivenza del paziente è in grado di offrire al paziente un buon livello di qualità di vita.

Nei pazienti a rischio intermedio con un'aspettativa di vita ≥ 10 anni possono essere prese in considerazione le seguenti alternative terapeutiche:

- prostatectomia radicale con linfettomia estesa
- radioterapia con o senza deprivazione androgenica

Nel caso di scelta della prostatectomia radicale con linfettomia pelvica estesa devono essere tenuti ben presenti alcuni fattori prognostici che possono suggerire un trattamento adiuvante.

Questi fattori prognostici sono:

- margini positivi
- invasione vescichette seminali
- estensione extracapsulare
- interessamento linfonodale
- PSA dosabile dopo l'intervento.

In tali casi l'approccio multidisciplinare (urologo, oncologo, radioterapista) è utile per avviare precocemente il paziente al trattamento.

5.5.2.3 Terapia dell'alto rischio e del rischio molto elevato

Con il termine di alto rischio sono identificati i pazienti affetti da tumore della prostata con le seguenti caratteristiche:

- Stadio Clinico: cT3a
- Gleason Score biptico: 8-10
- PSA alla diagnosi: >20 ng/ml

Con il termine di rischio molto elevato si identificano i pazienti con malattia localmente avanzata (Stadio Clinico cT3b-T4).



Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata

Rev.

Data: 9 agosto 2016

Pagina 12

Le strategie terapeutiche sono:

- prostatectomia radicale con linfadenectomia pelvica estesa (pazienti selezionati in assenza di fissità della ghiandola prostatica al fine di ridurre le complicanze intraoperatorie)
- radioterapia con deprivazione androgenica

Anche in questo caso è necessario eseguire una valutazione accurata dei fattori prognostici sfavorevoli dopo intervento chirurgico.

5.5.3 Percorsi di trattamento

In relazione alla valutazione del gruppo di CMD ed alla decisione sul trattamento definita nel colloquio tra lo specialista di riferimento e il paziente, può essere attivato uno dei seguenti percorsi.

5.5.3.1 Sorveglianza attiva

Il paziente inserito nel protocollo autorizzato di sorveglianza attiva è in carico al gruppo del CMD che, attraverso il case manager, programma l'esecuzione degli esami di laboratorio e strumentali previsti da protocollo. L'attivazione del protocollo di sorveglianza è subordinata alla formale adesione ad uno dei protocolli già attivi in tal senso (ad es Protocollo PRIAS) e all'approvazione dello stesso dal Comitato Etico.

Il MMG è coinvolto nella strategia proposta al paziente.

5.5.3.2 Percorso chirurgico

Per i pazienti candidati a intervento chirurgico presso l'ospedale di Trento, lo specialista urologo, tramite SIO, mette in lista il paziente candidato ad intervento di prostatectomia radicale (tecnica open, laparoscopica, laparoscopica robot-assistita). In tale occasione viene consegnato al paziente il documento "Consenso Informato" contenente le informazioni relative alla descrizione dell'intervento, alla degenza e alle possibili complicanze.

Il paziente viene quindi preso in carico dal personale dell'U.O. di Urologia che provvede ad organizzare:

- la valutazione preoperatoria, che prevede l'esecuzione, in regime di preospedalizzazione, della visita anestesiológica comprendente la valutazione clinica e bioumorale e l'esame ECG del paziente secondo il protocollo adottato dall'U.O. di Anestesia (non Rx torace per pazienti <60 anni e senza patologie cardiopolmonari o pesante abitudine al fumo, non ECG per pazienti <45 anni e senza patologie cardiopolmonari, ecc);
- la visita andrologica per programmare la riabilitazione sessuale;
- la valutazione psicologica per impostare la riabilitazione psico-sessuale post intervento.

Entro 60 giorni dalla messa in lista avviene la visita di pre-accettazione al ricovero nella quale l'urologo "apre" la cartella clinica, discute con il paziente le informazioni presenti nel documento "Consenso Informato" e ne raccoglie il consenso scritto. Tale visita avviene il giorno del ricovero (giorno antecedente all'intervento).

Alla dimissione (di norma 7 giorni dopo l'intervento) vengono date al paziente tutte le informazioni sull'intervento effettuato e sull'andamento della degenza; è inoltre fissato l'appuntamento per la visita di controllo (30 giorni dopo l'intervento) durante la quale è consegnato il referto dell'esame



Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata

Rev.

Data: 9 agosto 2016

Pagina 13

istologico e comunicati gli appuntamenti fissati per la visita andrologica e di valutazione psicologica.

Il timing del processo chirurgico è riportato nella tabella seguente.

DESCRIZIONE ATTIVITÀ	TEMPO				
	PRE-OPERATORIO			INTERVENTO	POST-OPERATORIO
	0 giorni	15 giorni	40 giorni	60 giorni	90 giorni (30° gg p.o.)
Visita urologica					
Messa in lista operatoria					
Consegna documento consenso informato					
Esami ematici da protocollo					
Esami strumentali da protocollo					
Visita anestesiologicala					
Valutazione psicologica					*
Visita andrologica/urologica					*

*programmazione della visita

Dopo l'intervento chirurgico il paziente è rivalutato dal gruppo di CMD nel caso in cui, sulla base di fattori prognostici sfavorevoli, sia ipotizzabile una terapia adiuvante.

5.5.3.3 Percorso radioterapico

Per i pazienti candidati a trattamento radioterapico il case manager del gruppo di CMD organizza la prima visita nella U.O. Radioterapia, al fine di garantire la presa in carico e il tempestivo inizio della terapia.

A seguito della prima visita (tempo massimo di attesa 2 settimane) viene definito il trattamento appropriato e il paziente viene informato anche con la consegna delle schede specifiche informative (allegato n.8).

Nel caso di avvio di RTE:

- è programmata ed effettuata la TC di planning (tempo massimo di attesa 2 settimane) e il successivo treatment planning (tempo massimo di attesa 2 settimane);
- è erogato il trattamento: dalle 4 alle 8 settimane a seconda dello schema utilizzato ipo o normo frazionato. Il trattamento è effettuato in regime ambulatoriale durante il quale il paziente è monitorato dal personale dello specifico ambulatorio.

Nel caso di BT:

- è programmata ed effettuata la TRUS (ecografia transrettale) di preplanning (tempo medio di attesa 2 settimane) e avviene il colloquio col paziente per definire il percorso successivo (inserimento nella lista di attesa, trattamento farmacologico citoreducente se indicato, esecuzione esami preoperatori ed eventuale programmazione di preventiva visita anestesiologicala se ritenuto opportuno per le comorbidità del paziente, eventuale interruzione/modifica di trattamenti anticoagulanti);
- è effettuato l'impianto dei semi di I125 (tempo medio di attesa 1-4 mesi) con 3 giorni di degenza (giorno 1 visita anestesiologicala, giorno 2 impianto in anestesia spinale e giorno 3

<div>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</div> <div></div>	<div>Percorso</div> <div>diagnostico terapeutico assistenziale</div> <div>della patologia oncologica della prostata</div>	
		Rev.
		Data: 9 agosto 2016
		Pagina 14

esecuzione TC, colloquio col paziente e dimissione);

- a 1 mese dall'impianto è effettuata la visita di controllo con esecuzione di TC di postplanning.

Dopo il trattamento è programmato il follow up.

5.5.3.4 Percorso Terapia Sistemica

Per i pazienti per i quali al momento della diagnosi la malattia non sia suscettibile di un trattamento radicale, il case manager del gruppo di CMD organizza la prima visita nella U.O. di Oncologia Medica, al fine di garantire la presa in carico e il tempestivo inizio della terapia.

5.6 Follow up (controlli periodici)

La valutazione della strategia di controllo dei pazienti con tumore della prostata dipende dal trattamento iniziale. Distinguiamo quindi pazienti sottoposti a:

- sorveglianza attiva
- trattamento con intento curativo radicale
- trattamento con terapia sistemica per malattia metastatica

Nei Percorsi di Follow-up i pazienti accedono alle visite di controllo dopo l'esecuzione degli esami strumentali/di laboratorio con impegnativa dello specialista di riferimento/MMG e con prenotazione tramite CUP con codice di accesso RAO P (controllo programmabile nel tempo).

5.6.1. Pazienti in sorveglianza attiva

Nei pazienti sottoposti a sorveglianza attiva e con aspettativa di vita ≥ 10 anni sono eseguite:

- la determinazione del PSA ogni 3-6 mesi
- l'esplorazione rettale ogni 6-12 mesi
- la biopsia prostatica secondo protocollo (ad es. nel protocollo PRIAS, a 1, 4 e 7 anni)

Nei pazienti con aspettativa di vita < 10 anni si può eseguire una sorveglianza meno intensiva con determinazione del PSA e esplorazione rettale ogni 6-12 mesi; raramente è necessario ripetere la biopsia.

Il paziente inserito nel protocollo di sorveglianza attiva è in carico al gruppo di CMD. Le modalità di coinvolgimento del MMG vanno concordate/definite caso per caso.

In presenza di eventuale progressione di malattia il caso è rivalutato dal gruppo CMD.

5.6.2. Pazienti trattati con intento curativo radicale

5.6.2.1. Tipologia degli esami

PSA

Il dosaggio del PSA è fondamentale per il follow-up di questi pazienti in quanto, indipendentemente dal tipo di trattamento radicale effettuato (chirurgia o radioterapia), il rialzo del PSA precede quasi sempre la recidiva clinica di malattia.

Nella ripresa biochimica di malattia è essenziale distinguere tra ripresa locale di malattia (letto prostatico) e comparsa di lesioni a distanza per poter impostare un corretto piano terapeutico di salvataggio o eventualmente sistemico.

La definizione di recidiva biochimica di malattia varia in relazione al tipo di trattamento effettuato:



Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata

Rev.

Data: 9 agosto 2016

Pagina 15

- in caso di prostatectomia radicale → riscontro in due dosaggi successivi di PSA $\geq 0.2\text{ng/ml}$
- in caso di radioterapia → un valore di PSA $> 2\text{ng/ml}$ rispetto al più basso valore registrato (nadir)

La rilevazione di un singolo valore elevato del PSA deve comunque essere riconfermato prima di intraprendere una successiva linea di trattamento se la decisione è basata sul solo dato biochimico. Per la definizione della recidiva di terapia si rimanda al capitolo successivo.

In questi pazienti è consigliabile eseguire:

- determinazione del PSA ed ER a 3, 6 e 12 mesi dopo trattamento chirurgico o radioterapia; successivamente ogni 6 mesi fino ai 3 anni; poi annualmente.

Timing della valutazione del PSA dopo prostatectomia radicale.

Il PSA deve scendere a valori indosabili. Una valutazione della radicalità è già possibile a 30 giorni dall'intervento, ma un intervallo di 6-8 settimane è più affidabile. Qualora si riscontrino livelli dosabili di PSA è consigliabile valutarne le variazioni nel tempo; se livelli minimi dosabili rimangono stabili è possibile che si tratti di tessuto prostatico residuo o di tessuti extraprostatici. Altrimenti è ipotizzabile la presenza di malattia residua.

Timing della valutazione del PSA dopo radioterapia.

Il dosaggio del PSA dopo radioterapia ha un ruolo meno definito che dopo chirurgia. Il raggiungimento al nadir di un valore di PSA $< 1.0\text{ng/ml}$ riflette in genere la radicalità del trattamento ed è associato ad una prognosi migliore. La riduzione dei livelli di PSA richiede un tempo piuttosto lungo (il nadir deve essere atteso tra 6 e 12 mesi dalla fine della terapia). Un prolungato tempo di raggiungimento del nadir si associa di solito a miglior prognosi.

Diagnostica per immagini

In questa categoria di pazienti l'imaging strumentale è indicato nel momento in cui vi sia il sospetto di una recidiva.

- TC Addome con mezzo di contrasto: rappresenta la metodica di scelta per la ristadiatione del paziente con sospetta progressione di malattia per valutare soprattutto eventuali localizzazioni metastatiche, ove non sia maggiormente e in prima battuta indicata la metodica PET-TC con colina.

- PET-TC con colina

Il principale campo di applicazione della PET-TC con colina riguarda lo studio dei pazienti con **ripresa biochimica di malattia** dopo trattamento con intento curativo (prostatectomia o radioterapia) :

- l'utilizzo della PET-TC con colina nei pazienti trattati con prostatectomia totale e ripresa biochimica di malattia in corso di follow up è consigliabile per livelli ematici di PSA $\geq 1,5\text{ng/ml}$;
- è appropriato seguire la PET-TC con colina quando il valore del PSADT risulta uguale o minore ai sei mesi e/o il valore del PSAV è $> 0.5\text{ng/ml/mese}$;
- la ripresa/progressione di malattia in assenza di variazioni dei livelli ematici del PSA si ha quasi generalmente nei tumori indifferenziati per i quali risulta più appropriata l'eventuale esecuzione di indagini di altro tipo (PET-TC con FDG);
- PET con colina risulta più accurata della scintigrafia ossea nel svelare la presenza di

<div>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</div> <div></div>	<div>Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata</div>	
		Rev.
		Data: 9 agosto 2016
		Pagina 16

lesioni scheletriche nei pazienti con ripresa biochimica di malattia.

- Scintigrafia scheletrica

L'uso della scintigrafia scheletrica appare adeguato in corso di follow up nei pazienti con metastasi ossee accertate in terapia o quando in un paziente con malattia avanzata si sospettino nuove localizzazioni in ambito scheletrico.

5.6.2.2. Follow-up dopo chirurgia

Il paziente inserito nel protocollo di follow up dopo trattamento chirurgico radicale è in carico all'U.O. di Urologia che programma:

- determinazione del PSA e visita urologica con esplorazione rettale a 3, 6 e 12 mesi dopo trattamento chirurgico o radioterapia; successivamente ogni 6 mesi fino ai 3 anni; poi annualmente;
- visita andrologica per eventuali disturbi della funzione erettile.

In caso di follow up negativo ad un anno dall'intervento, il paziente è affidato al MMG che prosegue il programma concordato dopo i primi 12 mesi.

In presenza di eventuale progressione di malattia il caso è rivalutato dal gruppo CMD.

5.6.2.3. Follow-up dopo radioterapia

Il paziente inserito nel protocollo di follow up dopo trattamento radiante radicale o BT è in carico all'U.O. di Radioterapia che programma:

dopo RTE:

- visita di controllo annuale
- dosaggio del PSA ogni 4-6 mesi nei primi tre anni, poi ogni 6-12 mesi

dopo BT:

- visita di controllo e dosaggio del PSA ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni e quindi annualmente.

In presenza di eventuale progressione di malattia il caso è rivalutato dal gruppo CMD.

5.6.3. Pazienti trattati con terapia sistemica per malattia metastatica

5.6.3.1. Tipologia degli esami

PSA

E' un buon marcatore per il monitoraggio della risposta alla terapia ormonale. Il valore del PSA pre-terapia e la sua diminuzione a **3-6 mesi** è stato spesso usato come fattore predittivo della durata della risposta all'ormonoterapia. La risposta biochimica alla terapia ormonale ha dimostrato importanza nei pazienti trattati per recidiva dopo un trattamento con intento curativo (prostatectomia radicale, radioterapia): i pazienti con migliore risposta hanno migliore sopravvivenza. Va comunque ricordato che il PSA non è un marcatore assoluto di recidiva/progressione e non deve essere usato da solo. Soprattutto nelle forme indifferenziate è possibile una progressione clinica (di solito a livello osseo) con PSA normale.

Criteri di valutazione del PSA in corso di terapia ormonale:

- se il PSA rientra al di sotto di 4 ng/ml la durata della risposta è maggiore;
- la rapidità di riduzione dei valori di PSA costituisce indice prognostico favorevole;
- la progressione è altamente improbabile finchè il PSA rimane ai valori di nadir raggiunti con la



**Percorso
diagnostico terapeutico assistenziale
della patologia oncologica della prostata**

Rev.

Data: 9 agosto 2016

Pagina 17

terapia;

- nei pazienti con PSA stabile sui livelli di nadir la scintigrafia ossea e altri esami strumentali sono superflui.

Altri marcatori sierici

- Il valore della creatinina ha un certo peso nel monitoraggio di questi pazienti in quanto può rilevare ostruzione delle vie urinarie nel caso di progressione di malattia a livello pelvico.
- Il valore dell'emoglobina e i test di funzionalità epatica possono evidenziare progressione di malattia e/o tossicità epatica (da antiandrogeni non steroidei). I valori di emoglobina possono ridursi anche del 20% dopo terapia ormonale.
- La Fosfatasi alcalina non è direttamente influenzata dalla terapia ormonale come il PSA. Aumenti della fosfatasi alcalina possono essere dovuti ad osteoporosi androgeno-indotta.
- Testosterone: la maggior parte dei pazienti trattati con LH-RH analoghi raggiunge valori sierici di testosterone da castrazione (< 0.2 ng/mL). Nel 13-38% dei casi non si riesce, tuttavia, a raggiungere questo valore, mentre nel 2-17% non si raggiungono livelli < 0.5 ng/mL. Nel 24% circa degli uomini trattati con LH-RH analoghi possono inoltre verificarsi picchi di testosterone (valori > 0.5 ng/mL) durante il trattamento. La valutazione può essere effettuata entro sei mesi dall'inizio della terapia con LHRH analoghi. Nei pazienti con aumenti del PSA e/o segni clinici di progressione, il testosterone serico deve essere dosato per confermare uno status di CRPC.

Densitometria ossea

Nei pazienti in trattamento con LH-RH analogo, viene consigliata una densitometria ossea ogni 18-24 mesi ed eventuale somministrazione di farmaci per l'osteoporosi.

Diagnostica per immagini

- TC toraco-addominale con mezzo di contrasto e scintigrafia ossea: sono le metodiche di scelta nel follow-up di pazienti con malattia metastatica nota in corso di terapia sistemica.

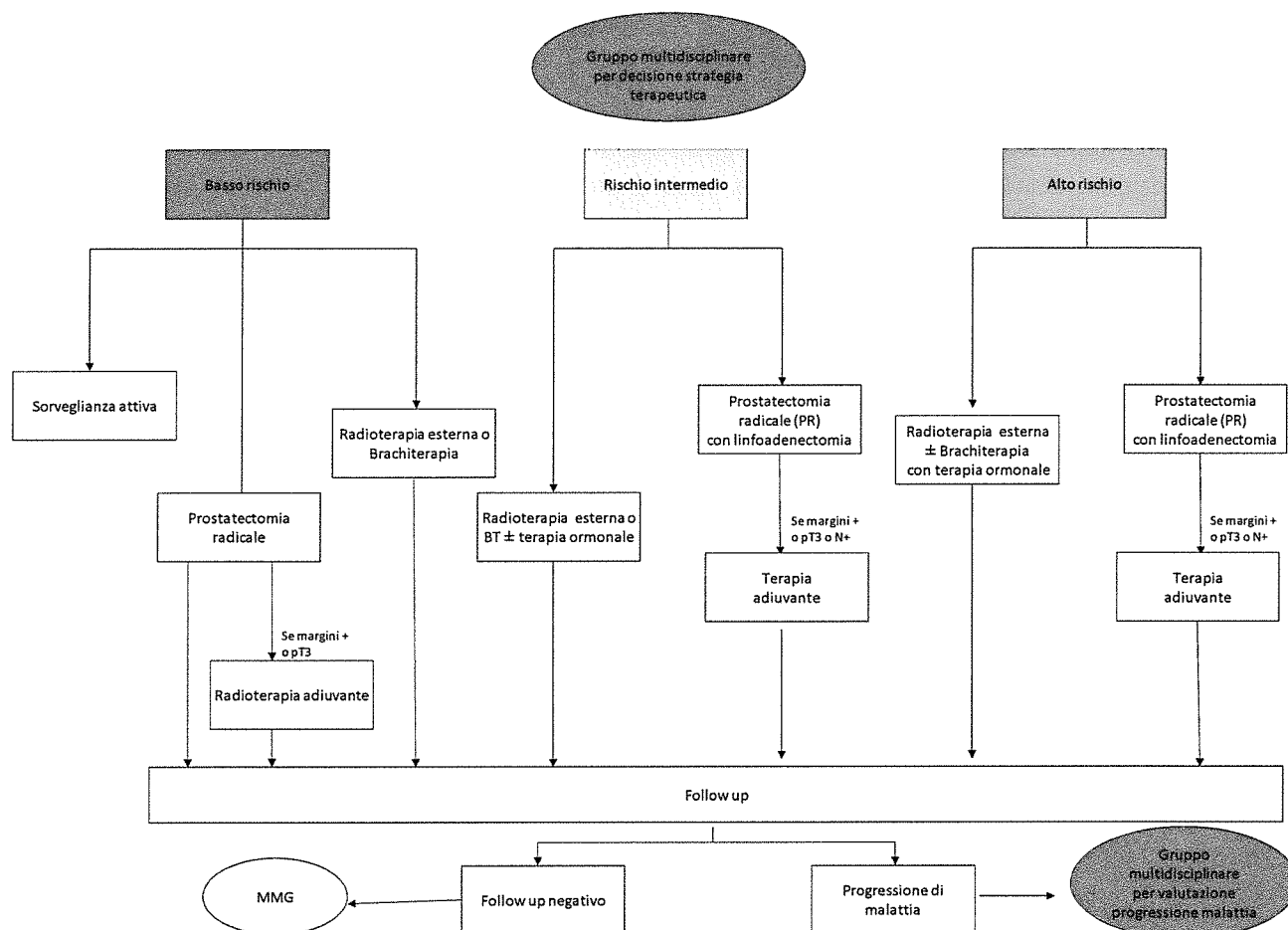
5.6.3.2. Follow-up dopo terapia sistemica

Il paziente inserito nel protocollo di follow up dopo trattamento con terapia sistemica per malattia metastatica è in carico all'U.O. di Oncologia che programma:

- determinazione del PSA pre-terapia ormonale e a 3-6 mesi;
- creatinina, emoglobina, test di funzionalità epatica, fosfatasi alcalina pre-terapia ormonale e a 3-6 mesi;
- esami strumentali (TC toraco-addominale con mdc e scintigrafia ossea o altri esami strumentali) a 6 mesi e al momento della progressione clinica e/o biochimica.

In presenza di eventuale progressione di malattia il caso è rivalutato dal gruppo CMD nel caso emerga la necessità di un trattamento loco regionale con finalità sintomatiche.

Fig. 2 Diagramma di flusso della fase terapeutica e del follow up



5.7 Progressione di malattia

5.7.1 Progressione dopo trattamento radicale

Definizione e diagnosi

E' caratterizzata da un incremento del PSA in assenza di segni clinico/strumentali di malattia attiva. I criteri per la definizione della progressione biochimica dopo trattamento radicale sono diversificati in relazione al trattamento locale ricevuto:

- dopo prostatectomia radicale: PSA ≥ 0.2 ng/mL con almeno due determinazioni successive con valori in incremento;
- dopo radioterapia: PSA > 2 ng/ml rispetto al nadir post-radioterapia.

Nel caso ci sia il sospetto di una recidiva biochimica innanzitutto vanno valutate le caratteristiche della malattia (come Gleason score, PSADT) e del paziente (età, comorbidità) per definire l'indicazione a ristadiatione strumentale per escludere la presenza di malattia clinicamente evidente.

Sono indicate metodiche di stadiazione tradizionali (quali TC e scintigrafia ossea) oppure per valori di PSA $\geq 1,5$ ng/ml potrebbe essere da preferire l'uso della PET-colina. Non ci sono evidenze a favore dell'esecuzione di una rebiopsia prostatica (dopo RT a intento radicale) o di biopsie

<div>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</div> <div></div>	<div>Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata</div>	
Rev.		
Data: 9 agosto 2016		
Pagina 19		

perianastomotiche (dopo chirurgia), specie se le indagini strumentali sono negative.

Trattamento

a) Pazienti sottoposti a chirurgia radicale

- Radioterapia “di salvataggio”, tanto più efficace quanto più basso è il livello del PSA al momento dell’inizio della terapia. Essa ha maggiori probabilità di successo in pazienti con fattori prognostici favorevoli (PSA < 10 ng/ml pre chirurgia, PSADT >10 mesi, Gleason ≤7, e valori di PSA prima di iniziare il trattamento radioterapico ≤0.5ng/ml anche se l’indicazione può essere più stringente in presenza di fattori meno favorevoli. La dose da erogare deve essere di 70 Gy e i campi di trattamento devono coprire il letto prostatico.
- In alternativa alla radioterapia di salvataggio può essere presa in considerazione la terapia ormonale (paragrafo c).

b) Pazienti sottoposti a radioterapia con intenti radicali

- Nella maggior parte dei casi i pazienti vengono avviati ad un trattamento ormonale

c) Terapia ormonale classica

- Il trattamento ormonale per recidiva biochimica dovrebbe essere preso in considerazione se non sono utilizzabili tecniche locali di salvataggio e impone una attenta valutazione del rapporto costo/beneficio di tale scelta terapeutica.
- Gli effetti da prolungata deprivazione androgenica (vampate di calore, perdita della potenza e della libido, *fatigue*, riduzione della massa muscolare, osteoporosi, anemia, rischi di comparsa di sindrome metabolica - incremento dei livelli ematici di colesterolo LDL e trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa e ridotta tolleranza glucidica - e di tossicità cardiovascolare) può essere in qualche modo limitata da un trattamento ormonale intermittente: dopo prolungata normalizzazione del PSA è possibile sospendere il trattamento ormonale riprendendolo alla risalita del PSA.

d) Terapie ormonali di nuova generazione

- L’uso di farmaci ormonali di nuova generazione già approvati (abiraterone, enzalutamide) o in via di sviluppo (galeterone, ODM101) va considerato solo all’interno di sperimentazioni cliniche.

5.7.2 Malattia metastatica

Diagnosi

La diagnosi di malattia metastatica può avvenire al momento della diagnosi iniziale di neoplasia prostatica oppure può avvenire in corso di follow-up dopo trattamento radicale.

I siti di metastatizzazione tipici delle neoplasie prostatiche sono rappresentati dallo scheletro e dai linfonodi. Eccezionalmente al momento della progressione sono presenti metastasi viscerali (fegato, polmoni, encefalo) che nelle fasi più avanzate di malattia sono diagnosticate nel 10-15% dei casi.

Per definire l’estensione di malattia possono essere utilizzate metodiche strumentali classiche (TC torace-addome e scintigrafia ossea) o, in alternativa, per valori di PSA ≥ 1,5 ng/ml in casi selezionati si può usare la PET-colina.

Nella scelta della metodica strumentale vanno comunque fatte alcune considerazioni. In primo luogo la valutazione della risposta terapeutica va effettuata ripetendo lo stesso esame utilizzato al



Percorso
diagnostico terapeutico assistenziale
della patologia oncologica della prostata

Rev.

Data: 9 agosto 2016

Pagina 20

momento della diagnosi. Qualora venisse utilizzata la PET-colina la valutazione della risposta deve in ogni caso basarsi sui criteri RECIST non essendoci al momento attuale accordo su come considerare le variazioni del SUV nel definire la risposta ad un trattamento. Va, infine, ricordato come, qualora, un paziente fosse eligibile per uno studio clinico la valutazione con PET-colina non viene accettata come esame di stadiazione negli studi clinici.

Terapia

- **Malattia ormono-sensibile**

Il trattamento standard è rappresentato dalla terapia di deprivazione androgenica con agonisti o antagonisti LHRH.

- Non esistono differenze di attività tra i diversi agonisti (triptorelina, leuprorelina, buserelin, goserelin), né tra le diverse formulazioni disponibili (mensili, trimestrali). Il trattamento può indurre, nella fase iniziale, un peggioramento dei sintomi, a causa dell'iniziale e transitorio incremento dei livelli di testosterone (fenomeno del *flare-up*). Il flare up può essere evitato mediante il trattamento concomitante o iniziale con antiandrogeni, in grado di antagonizzare l'azione degli androgeni a livello recettoriale, neutralizzando in tal modo gli effetti paradossi causati dall'aumento iniziale dei livelli di testosterone. La terapia con antiandrogeni è di solito mantenuta per 4 settimane.
- Gli antagonisti LHRH inibiscono direttamente l'LH-RH a livello ipofisario attraverso un meccanismo di tipo competitivo e bloccano la secrezione di LH e FSH senza determinare effetti agonisti, consentendo quindi di evitare il fenomeno del flare-up. L'unico farmaco di questa classe disponibile è il Degarelix che in uno studio di fase III si è dimostrato non inferiore rispetto a leuprolide nel mantenere livelli di castrazione del testosterone. Gli studi in letteratura, caratterizzati da limiti metodologici dei singoli studi e della metanalisi, non consentono tuttavia di preferire l'uso degli antagonisti dell'LH-RH se non in alcuni sottogruppi di pazienti, per esempio quelli con severe comorbidità di tipo cardiovascolare ovvero quando sia necessaria una risposta più rapida e nei pazienti più a rischio di flare-up.
- Il blocco androgenico totale potrebbe essere utilizzato come terapia ormonale di prima linea anche se esistono dati che supportano un beneficio assolutamente marginale rispetto alla sola terapia di deprivazione androgenica. In ogni caso, andrebbe effettuato utilizzando anti-androgeni non steroidei.

Il trattamento va proseguito indefinitamente in quanto, rispetto alla semplice recidiva biochimica, la terapia intermittente non determina un controllo di malattia analogo a quella continuativa, specie nella malattia minima.

- In caso di incremento del PSA, l'evenienza di una reale progressione deve essere confermata dalla comparsa di una progressione radiologicamente evidente: unica condizione, questa, che dovrebbe giustificare un cambiamento terapeutico. Di fatto questi pazienti dovrebbero già essere considerati resistenti alla castrazione. Qualora si decidesse di utilizzare una terapia ormonale di seconda linea, le strategie possibili potrebbero essere l'aggiunta di un antiandrogeno non steroideo alla terapia di deprivazione androgenica di prima linea oppure la sospensione dell'antiandrogeno qualora il paziente fosse stato trattato con blocco androgenico totale in prima linea (anti-androgen withdrawal syndrome).

L'uso di farmaci ormonali di nuova generazione già approvati (abiraterone, enzalutamide) o in via di sviluppo (galeterone, ODM101) va considerato solo all'interno di sperimentazioni



**Percorso
diagnostico terapeutico assistenziale
della patologia oncologica della prostata**

Rev.

Data: 9 agosto 2016

Pagina 21

cliniche.

- L'aggiunta di sei cicli di docetaxel alla dose di 75 mg/mq ogni tre settimane alla normale terapia di deprivazione androgenica determina un rilevante miglioramento della sopravvivenza globale. Per questo motivo, pazienti selezionati che al momento della progressione dopo trattamento radicale presentano delle caratteristiche sfavorevoli (alto carico di malattia e metastasi viscerali) potrebbero giovare di un trattamento chemioterapico. Tale trattamento va considerato anche quando le metastasi sono diagnosticate al momento della diagnosi iniziale di neoplasia prostatica.

- I trattamenti locali sono solitamente riservati al trattamento sintomatico di alcune tipologie di metastasi. La condizione tipica è rappresentata dalla radioterapia antalgica che è indicata per il controllo del dolore da metastasi ossee. La modalità di trattamento più impiegata al momento attuale è la singola frazione di 800 cGy che ha dimostrato di ottenere lo stesso controllo sintomatico ottenibile con più frazioni con la possibilità, inoltre, di poter ripetere il trattamento a distanza di tempo, qualora necessario.

I trattamenti locali (neurochirurgici e/o radianti) trovano indicazione anche nel trattamento di urgenza della compressione midollare.

Recentemente sono state riportate delle esperienze di trattamenti locali radicali per malattia oligometastatica. Questo approccio, ancora oggetto di studi clinici, va inteso solo come mezzo per ritardare l'inizio o il cambio di un trattamento sistemico, va riservato a pazienti altamente selezionati e va preliminarmente discusso in ambito multidisciplinare.

- **Malattia resistente alla castrazione**

a) Terapia di prima linea

I farmaci approvati per la terapia di prima linea sono un farmaco chemioterapico, il docetaxel, due farmaci ormonali di nuova generazione, abiraterone ed enzalutamide, e un radiofarmaco, il Radium 223. Tutti e quattro questi farmaci hanno dimostrato in studi di fase III un prolungamento significativo della sopravvivenza globale. I criteri di selezione di questi studi clinici ci possono aiutare nello scegliere la terapia di prima linea:

- Docetaxel (70-75 mg/mq ev ogni 3 settimane per 8 cicli): pazienti sintomatici e non, con o senza metastasi viscerali
- Abiraterone (1000 mg/die os fino a progressione): pazienti asintomatici od oligosintomatici, senza metastasi viscerali
- Enzalutamide (160 mg/die os fino a progressione): pazienti asintomatici od oligosintomatici, con o senza metastasi viscerali
- Radium 223 (55 kBq/Kg ev ogni 4 settimane per 6 cicli): pazienti sintomatici, con sola malattia ossea, non trattabili con docetaxel

b) Terapia di seconda linea

I farmaci approvati per la terapia di seconda linea sono un farmaco chemioterapico, il cabazitaxel, due farmaci ormonali di nuova generazione, abiraterone ed enzalutamide e un radiofarmaco, il Radium 223. Tutti e quattro questi farmaci hanno dimostrato in studi di fase III un prolungamento significativo della sopravvivenza globale.

La scelta del trattamento dipende innanzitutto da quale terapia è stata somministrata in prima linea. Se è stato somministrato abiraterone o enzalutamide oppure Radium 223 dovrebbe



**Percorso
diagnostico terapeutico assistenziale
della patologia oncologica della prostata**

Rev.

Data: 9 agosto 2016

Pagina 22

essere utilizzato docetaxel. Viceversa se è stato utilizzato docetaxel come terapia di prima linea possono essere utilizzati tutti i farmaci sopra indicati. A parte il Radium 223 che va utilizzato solo in pazienti sintomatici e con sola malattia ossea, non esistono criteri che indicano l'uso preferenziale di un farmaco invece di un altro, per cui la scelta va effettuata in base alle caratteristiche del paziente (comorbidità e tossicità durante la prima linea) e della malattia (PSADT, risposta alla prima linea, metastasi viscerali).

c) Ulteriori linee di terapia

Non esistono studi prospettici a supporto dell'uso sequenziale dei farmaci approvati in prima e seconda linea. Studi retrospettivi hanno dimostrato che la proposta di una terza linea va valutata attentamente considerando le possibili resistenze crociate tra i farmaci ormonali di nuova generazione, le caratteristiche del paziente e della malattia. Sembra, tuttavia, che ci possa essere un possibile vantaggio in sopravvivenza qualora nella sequenza terapeutica a tre farmaci siano utilizzati i due chemioterapici e uno dei farmaci ormonali di nuova generazione.

d) Terapie per il trattamento delle metastasi ossee

L'acido zoledronico e il denosumab hanno dimostrato di essere in grado di ridurre e dilazionare gli SRE nei pazienti con malattia resistente alla castrazione e metastasi ossee. Per quanto concerne l'acido zoledronico, esso viene somministrato alla dose di 4 mg ev ogni 4 settimane per almeno 12 mesi mentre il denosumab viene somministrato alla dose di 120 mg sc ogni 4 indefinitamente. In entrambi i casi il trattamento va preceduto da una accurata valutazione stomatologica per la quale è stato condiviso un protocollo operativo tra l'UO di Oncologia medica e quella di Chirurgia maxillo-facciale allo scopo di ridurre il rischio di osteonecrosi della mandibola (allegato n.5). Durante la terapia è indicata supplementazione con Vitamina D (dose di carico 300.000 U po /die per due gg consecutivi, quindi 100.000 U/mese) e calcio.

e) Terapie di supporto e/o sintomatiche

Il paziente dovrà ricevere tutte le terapie farmacologiche atte a gestire i sintomi. Particolare raccomandazione è relativa ad adeguata terapia antalgica.

5.7.3 Procedure operative

Fase ormonosensibile

La discussione e condivisione del caso con gli altri specialisti è indicata dallo specialista che fino a quel momento ha avuto in carico il paziente nei seguenti casi:

- a) nel momento in cui si verifica la progressione (biochimica e/o strumentale);
- b) nel caso in cui al momento della diagnosi la malattia non fosse suscettibile di un trattamento radicale;
- c) nel momento in cui si verifica una ulteriore progressione di malattia (biochimica e/o strumentale).

La discussione collegiale è necessaria per ottimizzare la gestione delle terapie specie alla luce delle nuove opportunità terapeutiche che consentono un possibile significativo incremento della sopravvivenza per i singoli pazienti: vale per tutti l'esempio di un trattamento chemioterapico in fase ormonosensibile. La discussione, inoltre, consentirebbe di offrire al paziente delle opzioni terapeutiche innovative mediante la partecipazione ai diversi protocolli di ricerca attivi presso l'Ospedale Santa Chiara di Trento.

La discussione e condivisione dei casi deve avvenire nell'ambito del consulto multidisciplinare. Quindi, il paziente potrà essere preso in carico, anche solo momentaneamente, dallo specialista



Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata

Rev.

Data: 9 agosto 2016

Pagina 23

che deve erogare il trattamento per poi tornare ad essere gestito dallo specialista che aveva avuto in carico fino a quel momento il paziente. Oppure, previo accordo collegiale, se le caratteristiche del caso o del trattamento lo richiedano, passare definitivamente in carico ad altro specialista.

Fase di resistenza alla castrazione

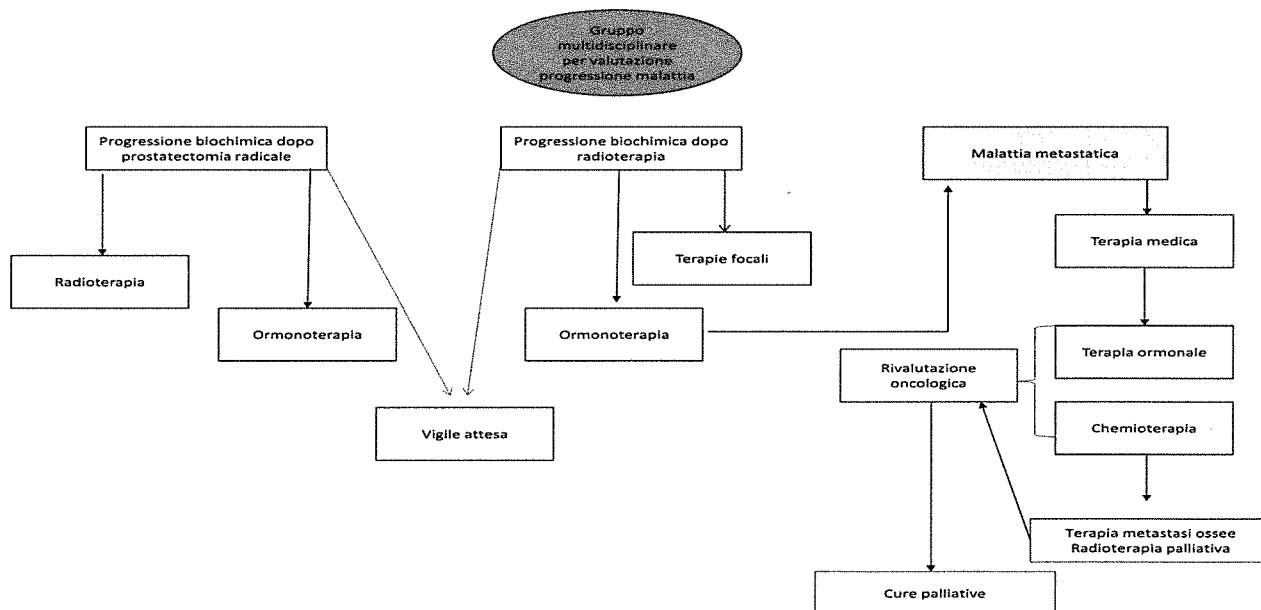
In questa fase le indicazioni terapeutiche sono principalmente relative a trattamenti sistemici e la gestione è a carico dell'oncologo medico che potrà gestire i trattamenti e il follow-up in regime ambulatoriale o di ricovero (ordinario o di day hospital) in base alla tipologia del trattamento e le esigenze del paziente.

Nel caso in cui il trattamento dovesse prevedere l'utilizzo del Radium 223, la prescrizione della terapia viene effettuata dall'oncologo medico sulla base delle indicazioni registrate e previa condivisione con la medicina nucleare, mentre la somministrazione avviene in medicina nucleare: le procedure di prescrizione, somministrazione e gestione del paziente sono regolate da un protocollo operativo condiviso tra le UUOO di Oncologia medica e di Medicina nucleare (allegato n.6). Qualora si mettesse in evidenza la necessità di un trattamento sintomatico che dovrebbe essere gestito da altro specialista il caso va riportato per discussione e condivisione nell'ambito del consulto multidisciplinare.

Invio alle cure palliative

I pazienti metastatici con particolare impegno sintomatologico in corso di trattamento attivo sono avviati all'ambulatorio di cure simultanee oncologico-palliative presso gli ambulatori/day-hospital oncologici aziendali; i pazienti candidati solo a terapia palliativa e sintomatica sono segnalati alla Rete Cure palliative attraverso l'invio di apposito modulo al Coordinatore infermieristico/coordinatore di percorso del PUA di residenza della paziente (allegato n.7).

Fig. 3 Diagramma di flusso della fase progressione di malattia





Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata

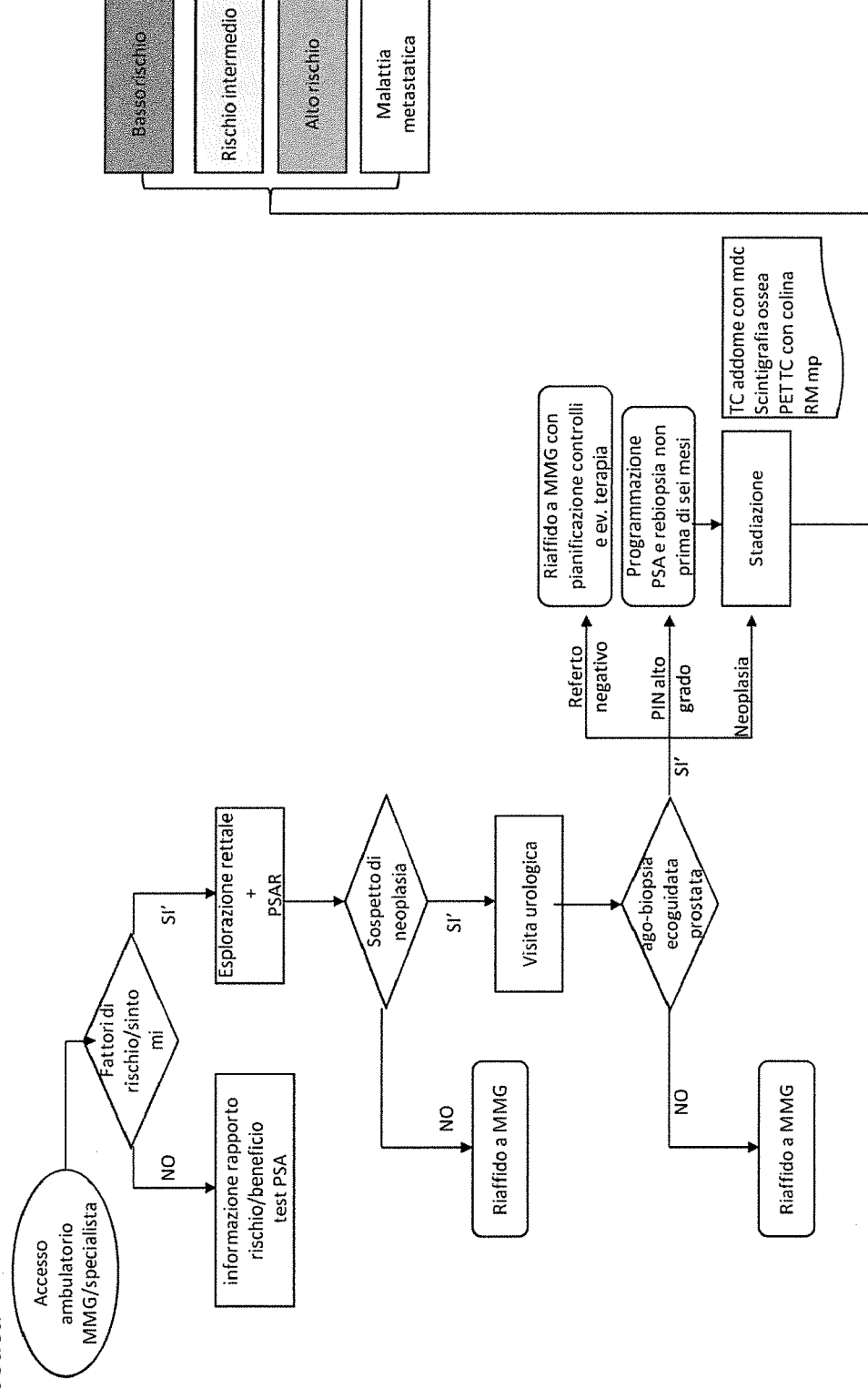
Rev.

Data: 9 agosto 2016

Pagina 24

6 DIAGRAMMA DI FLUSSO

Fase diagnostica





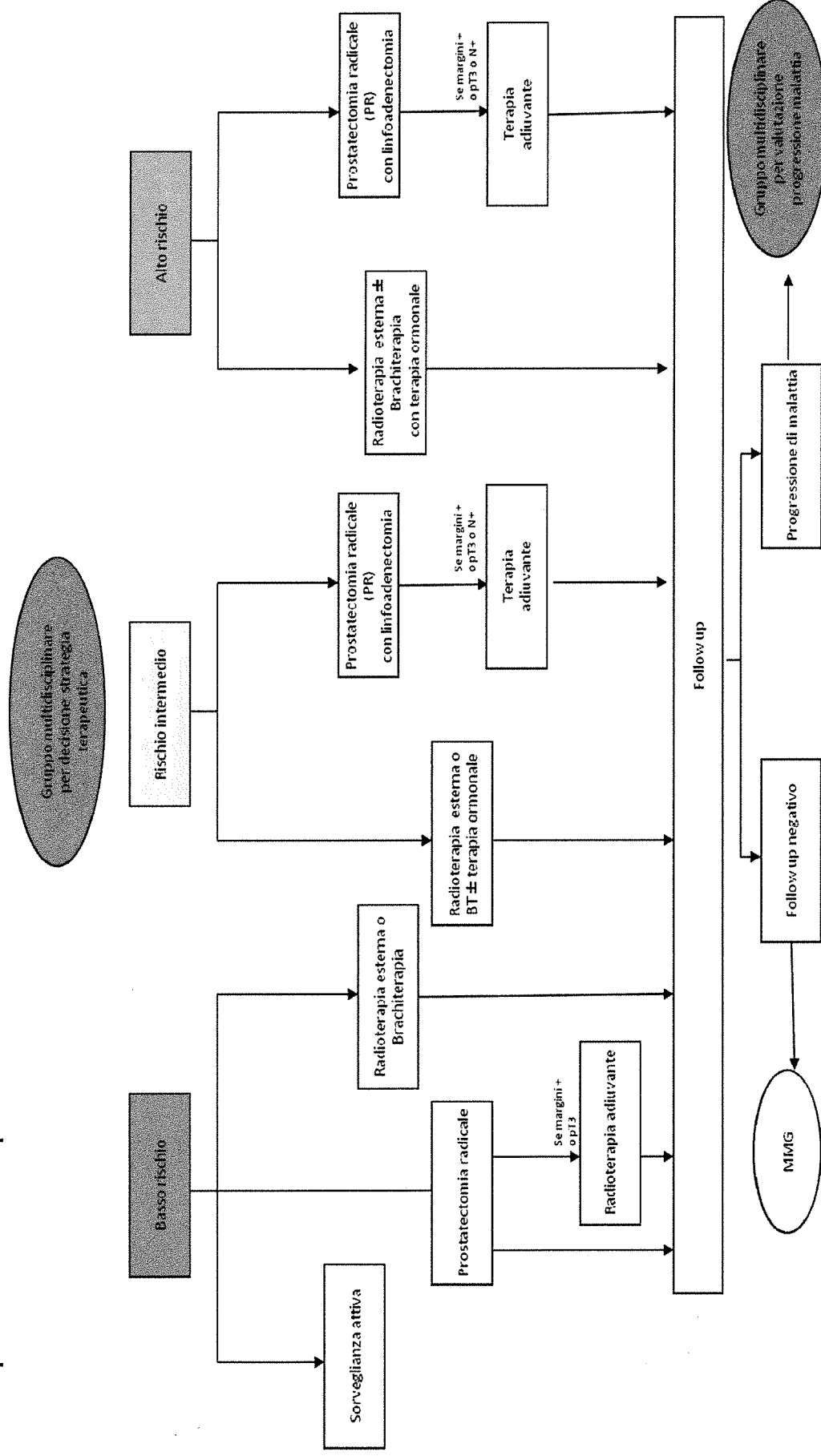
Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata

Rev.

Data: 9 agosto 2016

Pagina 25

Fase terapeutica e di follow up





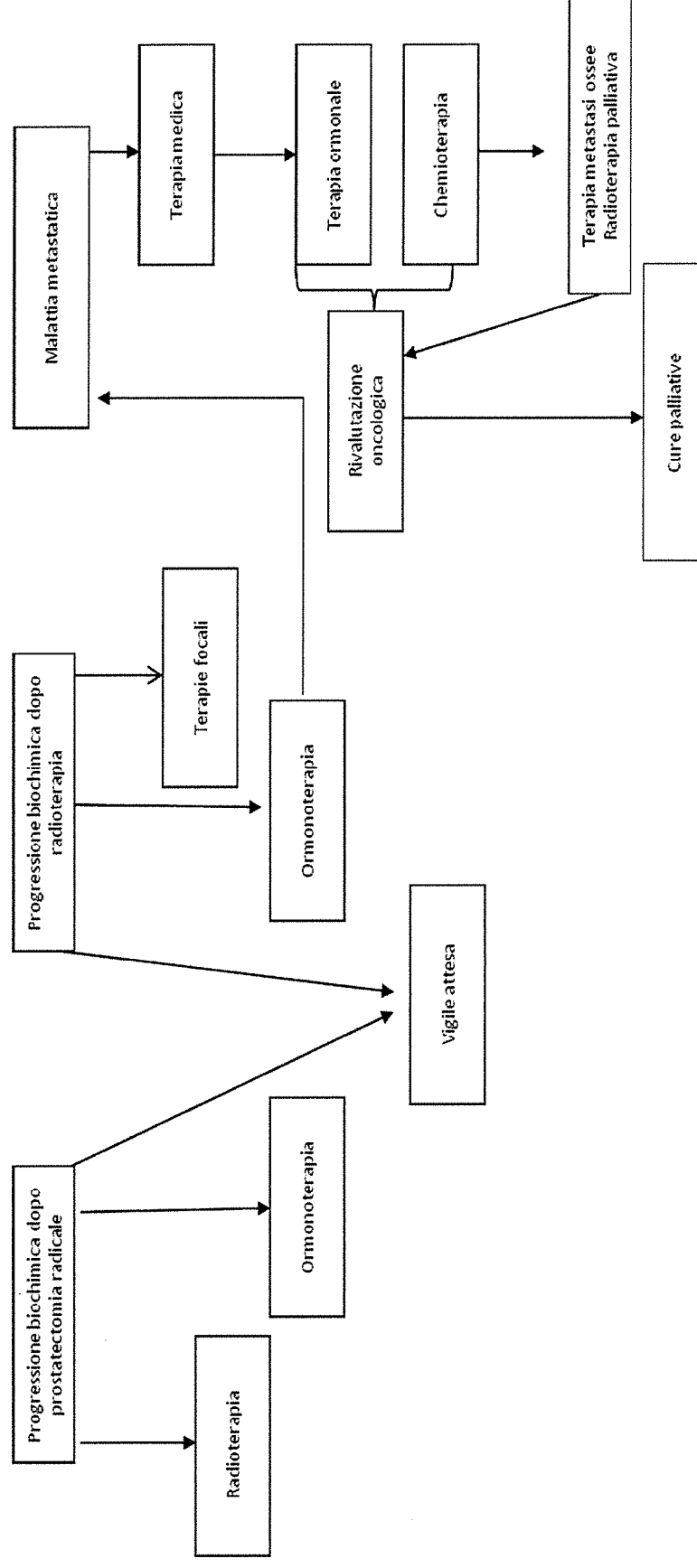
Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata

Rev.

Data: 9 agosto 2016

Pagina 26

Fase progressione di malattia



Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata	
		Rev.
		Data: 9 agosto 2016
		Pagina 27

7 DOCUMENTAZIONE

Le Unità Operative che gestiscono il paziente con tumore alla prostata in una qualunque delle fasi del percorso utilizzano i sistemi informativi aziendali per la condivisione delle informazioni all'interno delle strutture aziendali e con i MMG.

8 INDICATORI

In base ai flussi informativi esistenti è individuata una lista di indicatori per il monitoraggio delle diverse fasi del percorso.

Fase diagnostica

- Tempo di attesa per la visita urologica

Fase consulto multidisciplinare (CMD)

- Proporzioni nuovi casi di tumore prostatico discussi in consulto multidisciplinare
- Tempo di attesa tra completamento iter diagnostico (biopsia e esami di bilancio/stadiazione) e CMD

Fase stadiazione

- Proporzioni di pazienti stadati con TC
- Proporzioni di pazienti stadati con scintigrafia ossea

Fase trattamento

- Tempo di attesa tra consulto multi professionale e inizio terapia concordata

Gli indicatori individuati sono riportati nel dettaglio nell'allegato n.9

9 DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE

- Nota informativa a tutti i destinatari del pdta
- Riunioni di presentazione del pdta ai destinatari per interesse primario e alle associazioni dei pazienti
- Pubblicazione del documento nell'apposita sezione del portale internet APSS

10 MONITORAGGIO

Gli indicatori di processo e di esito individuati sono monitorati dal Servizio Epidemiologia clinica e valutativa.

A distanza di un anno dalla prima applicazione è previsto un incontro del gruppo di lavoro per la verifica del percorso attuato e delle eventuali criticità nell'applicazione del Percorso stesso.

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<p style="text-align: center;">Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata</p>	
		Rev.
		Data: 9 agosto 2016
		Pagina 28

11 DOCUMENTI DI RIFERIMENTO E BIBLIOGRAFIA

1. ACR Appropriateness Criteria, Prostate Cancer. Last review date: 2012
2. AIOM. Linee guida tumore della prostata. Edizione 2015. <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/prostata/1%2C779%2C1%2C>
3. AIRT Working Group: I tumori in Italia. Rapporto 2006. Epidemiol Prev, 30 (Suppl 2), 2006.
4. AIRT Working Group La prevalenza dei tumori in Italia. Rapporto 2010. Epidemiol Prev, anno 34 (5-6), 2010
5. Andriole GL, Grubb RL III, Buys SS, et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. N Engl J Med 2009;360:1310-9.
6. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst. 2012 Jan 18;104(2):125-32.
7. APSS Trento Area dei sistemi di governance. Servizio di epidemiologia clinica e valutativa. L'incidenza dei tumori in provincia di Trento. Anni 2007-2008. Dati del registro tumori di popolazione. <https://www.apss.tn.it/documents/10180/329722/8+L'INCIDENZA+DEI+TUMORI+IN+PROVINCIA+DI+TRENTO+2003-2006.pdf>
8. APSS Trento Area dei sistemi di governance. Servizio di epidemiologia clinica e valutativa. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in provincia di Trento. I dati del registro tumori di popolazione della provincia di Trento 2000-2006. <https://www.apss.tn.it/documents/10180/329722/Report+sopravvivenza++Trento+2015>
9. APSS Trento. Area dei sistemi di governance. Servizio di epidemiologia clinica e valutativa. Rapporto annuale sulla mortalità. Anno 2012. <https://www.apss.tn.it/documents/10180/329906/1+La+mortalit%C3%A0+2012.pdf>
10. Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) e Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) - I numeri del cancro in Italia 2015, Roma, settembre 2015.
11. Barentsz JO et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol 2012
12. Bianco FJ Jr, Riedel ER, Begg CB, Kattan MW, Scardino PT. Variations among high volume surgeons in the rate of complications after radical prostatectomy: further evidence that technique matters. J Urol. 2005 Jun;173(6):2099-103.
13. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2014 Mar;370(10):932-42.
14. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2011 May;364(18):1708-17.
15. Center MM1, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol. 2012 Jun;61(6):1079-92.
16. Conferenza di Consenso sullo screening dei tumori della prostata. Osservatorio Nazionale Screening (ONS) 2010.
17. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer JAMA, 280 (1998), pp. 969-974.
18. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer - UPDATE MARCH 2015. http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf
19. European Study. N Engl J Med 2009;360:1320-8.

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<p style="text-align: center;">Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della prostata</p>	
		Rev.
		Data: 9 agosto 2016
		Pagina 29

20. Ferlay J, Soerjomatayan I, Mathers C et al (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN, 2012. *Int J Cancer*, 136, 359-86.
21. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al (2010). GLOBOCON 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC, Cancer Base No. 10. Lyon France: Int Agency Res Cancer [Epub ahead of print].
22. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403.
23. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):405-17.
24. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, et al. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostatecancer screening trial. *Eur Urol* 2013 Jan;63(1):101-7.
25. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013 *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):124-37.
26. Horwich, A., Hugosson, J., de Reijke, T., Wiegel, T., Fizazi, K., and Kataja, V. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol*. 2013;24:1141-1162
27. Hsing AW, Chokkalingam AP (2006). Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*, 11, 1388-413.
28. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan;1:CD004720.
29. ISTAT. Le principali cause di morte in Italia: Anno 2012. <http://www.istat.it/it/archivio/140871>
30. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol* 2001 Nov;166(5):1729-33.
31. Loeb S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU Int* 2014 Sep;114(3):323-5.
32. Linee Guida sul Tumore della Prostata, AIOM versione aggiornata 2015
33. Linee Guida su "Tumore prostatico: diagnosi, stadiazione e terapia" 2008
34. Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, Lovato LC, Eisenberger M, Veith RW, Higgins B, Skeel R, Yee M, Blumenstein BA, Crawford ED, Meyskens FL Jr. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1537-1544.
35. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012 Jul 17;157(2):120-34.
36. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prostate Cancer. Version 1.2016. NCCN.org
37. Piffer S, Gentilini M, Rizzello R, Mazzoleni G, Bellù F, Rossi S. Estimates of cancer burden in Trentino-Alto Adige. *Tumori*. 2013 May-Jun;99(3):296-307.
38. Penson DF, McLerran D, Feng Z et al. 5-urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Urol* 2005.
39. PI-RADS – Prostate Imaging and Reporting and Data System 2015, version 2.
40. Rossi S, Crocetti E, Capocaccia R, Gatta G; AIRTUM Working Group. Estimates of cancer burden in Italy. *Tumori*. 2013 May-Jun;99(3):416-24.
41. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15;366(11):981-90.
42. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014 Dec 6;384(9959):2027-35
43. Thompson James, Lawrentschuk Nathan Frydenberg, Mark, Thompson Les and Stricker Phillip. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *BJU Int* 2013; 112,

<div>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</div> <div></div>	<div>Percorso</div> <div>diagnostico terapeutico assistenziale</div> <div>della patologia oncologica della prostata</div>	
		Rev.
		Data: 9 agosto 2016
		Pagina 30

Supplement 2: 6–20.

45. Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. WHO Chronicle 1968; 22(11): 473.

12 ELENCO DEI DESTINATARI

PER INTERESSE PRIMARIO DI ATTIVITÀ

- Personale medico e delle professioni sanitarie delle UU.OO. Anatomia Patologica, Anestesia e rianimazione, Cure Palliative, Laboratorio, Medicina Nucleare, Oncologia medica, Radiologia diagnostica, Radioterapia, Urologia
- Urologi specialisti convenzionati interni ed esterni
- Medici di medicina generale

PER RUOLO NELLA PROCEDURA

- Servizio Ospedaliero Provinciale
- Dipartimenti Chirurgia, Diagnostica per immagini, Laboratorio e servizi, Oncologia
- Direzioni di Struttura ospedaliera
- Responsabili Servizi per le Professioni Sanitarie
- Direzioni di Distretto
- Cure Primarie
- Direzioni strutture private convenzionate

PER CONOSCENZA

- Direzione Generale
- Direzione Sanitaria
- Direzione Amministrativa
- Area Sistemi di Governance
- Associazioni dei pazienti

13 DOCUMENTI ALLEGATI

Allegato n. 1 Aspetti epidemiologici

Allegato n. 2 Aspetti anatomopatologici

Allegato n. 3 Manuale RAO – visita urologica

Allegato n. 4 Strategie terapeutiche

Allegato n. 5 Protocollo operativo per ridurre il rischio di osteonecrosi della mandibola

Allegato n. 6 Protocollo operativo per trattamento con Radium 223

Allegato n. 7 Scheda di segnalazione alla Rete Cure Palliative

Allegato n. 8 Documenti informativi per i pazienti

- Test PSA
- La radioterapia esterna nel trattamento radicale della neoplasia prostatica
- La brachiterapia prostatica con impianto permanente

Allegato n. 9 Lista indicatori