

# **Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Tumore della Prostata**

REDAZIONE VERIFICA APPROVAZIONE .....	3
Definizione e terminologia	4
Introduzione razionale e campo di applicazione	5
Analisi del contesto	6
Obiettivi	7
Il GOM (Gruppo Oncologico Multidisciplinare)	8-9
Inquadramento della Patologia	10-11
Percorso per segmentazione	12
Figura 1 Percorso screening con dosaggio del PSA sierico	13
Percorso diagnostico/stadiativo per persone con sospetto di patologia oncologica prostatica	14
Il TNM del tumore prostatico	15
Figura 2. Percorso diagnostico-terapeutico per la patologia oncologica prostatica	16
RMN prostata multiparametrica	17-18
Agobiopsia prostatica	18-19
Referto Istologico e Grading nelle biopsie	19-20
Classi di rischio, stadiazione e scelta terapeutica	21
Esami strumentali nella stadiazione della malattia localizzata	22
PERCORSO TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON NEOPLASIA PROSTATICA LOCALIZZATA/LOCALMENTE AVANZATA	23-26
Figura 3 TERAPIA NELLA MALATTIA LOCALIZZATA: RISCHIO MOLTO BASSO	27
Figura 4 TERAPIA NELLA MALATTIA LOCALIZZATA: RISCHIO INTERMEDIO (FAVOREVOLE-SFAVOREVOLE)	28
Figura 5 TERAPIA NELLA MALATTIA LOCALIZZATA: RISCHIO ALTO/N1	29
PERCORSO DELLA RECIDIVA DI MALATTIA DOPO TRATTAMENTO LOCALE	30-31
PERCORSO TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON NEOPLASIA PROSTATICA IN FASE AVANZATA	32
Il Trattamento di prima linea della malattia metastatica ormono naïve (mHSPC)	33
Il Trattamento di prima linea della malattia “castration resistant” non metastatica (CRPC)	34
Il Trattamento di prima linea della malattia metastatica “castration resistant” (mCRPC)	34
BIOLOGIA MOLECOLARE	36
RT nella malattia metastatica.	37
Programma di riabilitazione e recupero della sessualità	38
Figura 7 La recidiva biochimica nel paziente con carcinoma prostatico: approccio multimodale	39
Figura 8 Terapia sistemica nel paziente con carcinoma prostatico M1 ormone naïve (mCSPC)	40
Figura 9 Terapia sistemica nel paziente con carcinoma prostatico M1 resistente alla castrazione (mCRPC) Scenario 1: Trattamento con docetaxel nella fase ormone naïve (mCSPC)	41
Figura 10 Terapia sistemica nel paziente con carcinoma prostatico M1 resistente alla castrazione (mCRPC) Scenario 2: Trattamento con ARSI nella fase ormone naïve (mCSPC)	43
Figura 11 Terapia sistemica nel paziente con carcinoma prostatico M1 resistente alla castrazione (mCRPC) Scenario 3: Trattamento con ARSI e Docetaxel nella fase ormone naïve (mCSPC)	44
Procedura generale di funzionamento dei GOM	45-46

**Redazione comunità di pratica 2024**

Nominativo	Ruolo	Struttura	Firma
Grosso Elisa			
Lojacono Giuseppe			
Atzori Francesco	<b>Sostituto Direttore</b>	SSD Oncologia	
Atzeni Manuela	Dirigente Medico	SC Radiologia	
Zanda Jacopo			
Flaviani Ignazio			
Farci Riccardo			

**Verifica**

Nominativo	Ruolo	Struttura	Firma
Cuccuru Antonello			
Pisano Antonio			
Martis Marco			

**Approvazione**

Nominativo	Ruolo	Struttura	Firma
Campus Giuliana	<b>Direttore Generale</b>	ASL Sulcis	
Pisano Antonio	<b>Direttore Sanitario</b>	ASL Sulcis	

**Referente clinico**

Nominativo	Ruolo	Struttura	Firma
Atzori Francesco	<b>Sostituto Direttore</b>	SSD Oncologia	

**Referente controllo attività**

Nominativo	Ruolo	Struttura	Firma

**Stato delle revisioni**

## **DEFINIZIONI E TERMINOLOGIA**

<b>PDTA</b>	Con il termine di Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) si intende l'insieme sequenziale (da qui percorso) di azioni /interventi che una Organizzazione Sanitaria introduce (allineate alle linee guida correnti) al fine di garantire al paziente le migliori possibilità di Diagnosi, Cura e Assistenza rispetto al bisogno di salute presentato.
<b>Procedura</b>	Documento coinvolgente più strutture o più funzioni nella conduzione di un processo che ne disciplina i passi fondamentali, le responsabilità ed i collegamenti con altri processi. La procedura è a carattere prevalentemente gestionale (esempio la presente procedura)
<b>Istruzione Operativa</b>	Documento che coinvolge, di solito, una o poche funzioni di una struttura e che descrive modalità tipicamente clinico – sanitarie di un processo. Il protocollo è a carattere prevalentemente operativo

## INTRODUZIONE

### RAZIONALE

La condivisione dei percorsi clinico organizzativi costituisce un elemento fondamentale per il governo del migliore percorso di cura del paziente, sia dal punto di vista dell'efficacia e dell'efficienza delle cure, sia dal punto di vista della gestione delle risorse impiegate.

Il Percorso rappresenta uno strumento di orientamento della pratica clinica che, mediante l'adattamento alle linee guida internazionali, coinvolge e integra tutti gli operatori interessati al processo al fine di ridurre la variabilità dei comportamenti attraverso la definizione della migliore sequenza di azioni, l'esplicitazione del tempo ottimale degli interventi e il riesame dell'esperienza conseguita per il miglioramento continuo della qualità in sanità.

L'ASL Sulcis ha declinato i principi di cui sopra in una specifica metodologia che prevede:

**1. L'elaborazione di un percorso per ciascun regime assistenziale**, soprattutto al fine di individuare indicatori di valutazione della performance clinica e di monitoraggio di risultati maggiormente significativi e aderenti alla struttura dei flussi informativi istituzionali.

**2. L'elaborazione di un documento unitario**, articolato nel cosiddetto Ragionamento clinico-assistenziale (in cui è definita la strategia di risposta a uno specifico bisogno di salute al fine di massimizzare l'efficacia della stessa in relazione alle conoscenze e competenze espresse dalla comunità di pratica) e nel cosiddetto Percorso organizzativo (in cui il ragionamento clinico assistenziale è declinato attraverso "matrici di responsabilità" che esplicitano il "chi fa che cosa, in quali tempi, con quali strumenti").

### SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Questo documento nasce con lo scopo di organizzare le procedure diagnostico-terapeutiche e riabilitative e di promuovere il miglioramento continuo della qualità del percorso del paziente con adenocarcinoma prostatico, dalla fase diagnostica fino al percorso di riabilitazione e follow-up, a prescindere dalle modalità di accesso.

Questo lavoro rappresenta una sintesi condivisa dai vari professionisti coinvolti nel trattamento della patologia, partendo dalle Linee Guida che hanno rappresentato i principali riferimenti per la sua elaborazione. Nel documento sono analizzati i passaggi fondamentali del percorso: accesso e gestione della fase diagnostica, trattamento primario, terapia adiuvante, follow-up, gestione delle recidive della malattia metastatica, riabilitazione, terapie palliative.

Il presente documento è soggetto a revisione periodica, coerentemente con l'evoluzione delle tecniche e delle linee-guida in ambito nazionale e internazionale.

Il presente percorso definisce e dettaglia l'iter intrapreso per tutti i pazienti affetti da **"neoplasia prostatica"**, afferenti all'ASL Sulcis, comprensiva degli Stabilimenti Sirai di Carbonia e CTO di Iglesias, nell'ottica di favorire il coordinamento tra i servizi e le unità operative ospedaliere.

## Analisi del contesto

L'ambito territoriale della ASL Sulcis è corrispondente ad una porzione dell'attuale Provincia del Sud Sardegna (L.R. 2/2016) e comprende 23 Comuni, con una estensione di circa 1499,67 Km<sup>2</sup>, (pari al 6,21% dell'intera superficie della Sardegna); la popolazione, secondo la rilevazione Istat del Gennaio 2021, è di circa 120.000 abitanti (7,5 % della popolazione sarda). Il territorio comprende tre aree geografiche: Sulcis, Iglesiente e le Isole di Sant'Antioco e di San Pietro, che costituiscono l'Arcipelago del Sulcis.



## OBIETTIVI

La capacità di ottenere un ottimale metodo d'integrazione delle decisioni e delle cure, mantenendo al centro le esigenze del malato, passa attraverso un complesso percorso organizzativo che si prefigge come obiettivi specifici di:

- garantire ai pazienti affetti da neoplasia prostatica un'efficace presa in carico multidisciplinare, secondo le migliori evidenze disponibili, basati sui principi dell'EBM (Evidence Based Medicine) e dell'EBP (Evidence Based Prevention).
  - perfezionare gli aspetti informativi e comunicativi con i pazienti, a cui saranno garantiti:
  - comprensione del percorso di diagnosi e cura per una partecipazione attiva e consapevole alle scelte di trattamento
  - sinergia e integrazione tra le varie fasi, con particolare attenzione agli aspetti organizzativi
  - accompagnamento e attenzione ai bisogni aggiuntivi
- razionalizzare e rendere omogeneo il percorso diagnostico e terapeutico
- migliorare e facilitare l'accesso ai servizi di diagnosi e cura, anche con l'interazione dei servizi di diagnosi e cura di altre strutture e servizi extra aziendali, compresi MMG (Medico di Medicina Generale) e servizi territoriali
- offrire un percorso integrato e di qualità che garantisca la presa in carico assistenziale dei pazienti, riduca e standardizzi i tempi dell'iter diagnostico- terapeutico, fissando gli standard aziendali
- monitorare la qualità dei trattamenti attraverso l'identificazione, la raccolta e l'analisi di indicatori di processo e di esito

## Criteri di ingresso:

- Sospetto o diagnosi di tumore della prostata

## Criteri di uscita:

- Invio del paziente in altro centro per studio clinico o altra terapia non erogabile presso la nostra Azienda
- Affidamento del paziente ai servizi territoriali di cure palliative prossimi al domicilio
- Decesso
- Riaffidamento del paziente al MMG di riferimento al termine del follow up oncologico

## **Gruppo Oncologico Multidisciplinare - GOM**

I Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) sono gruppi di lavoro, che si riuniscono a cadenze regolari (anche settimanali per i GOM a maggior casistica), composti da specialisti afferenti a varie aree (quali ad esempio l'oncologo, il chirurgo oncologo, il radioterapista, l'anatomopatologo, ecc), che contribuiscono alla definizione e alla attuazione del percorso diagnostico, terapeutico e riabilitativo dei pazienti oncologici, nel rispetto dell'Evidence Based Medicine.

I GOM svolgono compiti clinici, tecnico-scientifici ed organizzativi, che riguardano tutte le attività direttamente connesse con il paziente e la sua patologia, oltre a funzioni legate allo sviluppo ed al miglioramento delle modalità di interazione tra i professionisti. In tale ottica, i GOM rappresentano il tipico esempio di confronto multidisciplinare e condiviso, finalizzato ad offrire ad ogni singolo paziente oncologico il percorso migliore e più appropriato di diagnosi e cura.

Le neoplasie prostatiche costituiscono una patologia oncologica, la cui diagnosi e trattamento richiedono un alto livello di expertise e un notevole impegno per i sistemi ospedalieri. Per poter rispondere ai challenge sempre nuovi che questo gruppo di patologie impone è necessaria la condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA). Nell'ambito di tali processi 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. In ASL Sulcis è attivo un gruppo multidisciplinare inerente le Patologie Neoplastiche Urologiche che considera l'approccio multidisciplinare come un cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti e ha definito la qualità delle procedure richieste, valorizzando le risorse presenti in Azienda, al fine di garantire a tutti i pazienti la migliore cura, in ogni fase di malattia.

Il valore aggiunto di questo PDTA è quello di aver considerato ogni fase di malattia, dalla diagnosi alle terapie oncologiche attive, alla riabilitazione, fino alle eventuali necessità di cure palliative o follow-up, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA

## **COMPONENTI**

Componenti effettivi del GOM (core team):

- Anatomo Patologo
- Oncologo Medico
- Urologo
- Radiologo
- Medico Nucleare\*
- Radioterapista\*
- Infermiere Case Manager

Partecipano al GOM, su chiamata del coordinatore:

Anestesista

- Genetista
- Psicologo
- Farmacista
- Fisiatra
- Palliativista



- Personale CAS
- Altro Specialista (su problematiche definite)

**\*Specialisti ARNAS Brotzu**

Il GOM si riunisce, generalmente ogni due settimane, di giovedì pomeriggio dalle ore 15.00, presso la sala riunioni dell'Osp. Sirai per discutere tutti i nuovi casi dei pazienti con neoplasie prostatiche ed altre neoplasie urologiche e stabilire l'iter diagnostico terapeutico ed assistenziale più appropriato.

La valutazione multidisciplinare che precede ogni snodo critico del percorso di cura deve essere documentata in cartella e costituisce un elemento qualificante, risultando strategica per pianificare tempi e modalità efficaci della presa in carico di questi pazienti.

Qualora sia funzionale all'organizzazione del percorso è raccomandata la partecipazione alle riunioni sia del Personale infermieristico di reparto, per le problematiche assistenziali, che del Centro Accoglienza e Servizi (CAS), per una migliore integrazione delle fasi successive.

.

## **INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA**

In Italia, nel 2023, sono state stimate circa 41.100 nuove diagnosi di tumore prostatico. Le neoplasie prostatiche sono le più frequenti nell'uomo (rappresentano il 19,8% di tutti i tumori maschili). Nel 2022, sono stimati 8.200 decessi per tumore della prostata. Le stime per il 2023 non sono ancora disponibili.

La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è del 91%, mentre la probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi è del 94%. Sono 564.000 gli uomini viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della Prostata

Il carcinoma prostatico è divenuto, nell'ultimo decennio, il tumore più frequente nella popolazione maschile dei Paesi occidentali. Alla base di questo fenomeno, più che la presenza di fattori di rischio, c'è la maggiore probabilità di diagnosticare tale malattia attraverso uno screening precoce, come il dosaggio del PSA (antigene prostatico specifico), l'esame digito-rettale, l'ecografia prostatica e la biopsia sotto guida ecografica.

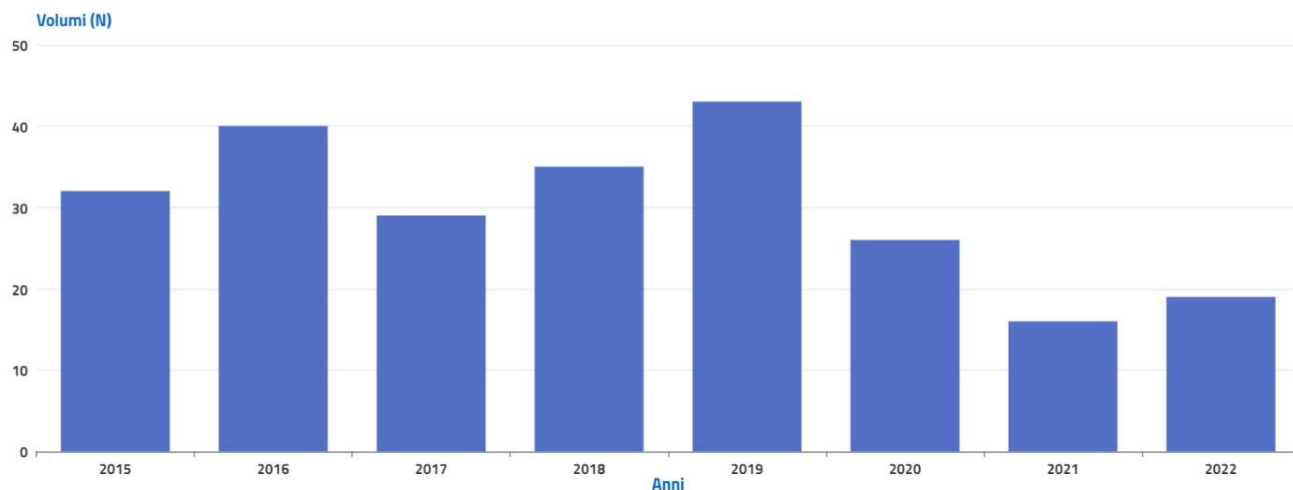
Nella fase iniziale il carcinoma della prostata è in genere asintomatico, ma con il progredire della malattia loco-regionale compaiono alcuni sintomi come la diminuzione della potenza del getto urinario, la pollachiuria, l'ematuria, la disuria e il dolore perineale. Nelle fasi più avanzate della malattia, essendo lo scheletro la prima sede di metastatizzazione, è caratteristico lo sviluppo di dolore osseo, localizzato principalmente a livello del rachide.

Nei pazienti con tumore della prostata localizzato esistono diverse opzioni terapeutiche come la sorveglianza attiva, la chirurgia o la radioterapia. Nei pazienti a rischio intermedio-alto (rischio di recidiva locale superiore al 40%) possono essere indicati un trattamento radioterapico esterno e/o una terapia di deprivazione androgenica (ADT) oppure l'intervento di prostatectomia seguito da ormonoterapia adiuvante. L'ADT modifica gli effetti degli ormoni maschili sul tessuto prostatico e può essere effettuata mediante la castrazione chirurgica o la somministrazione di farmaci antiandrogeni. Per i pazienti in progressione dopo deprivazione androgenica, le strategie terapeutiche attualmente disponibili comprendono l'ADT di seconda linea o la chemioterapia con docetaxel o con cabazitaxel, nei pazienti che sviluppano resistenza al docetaxel. Negli ultimi anni sono stati approvati, in seconda linea, due inibitori androgenici, abiraterone acetato e enzalutamide, nel trattamento del carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel. Inoltre, i risultati di alcuni studi recenti hanno evidenziato l'efficacia di questi due farmaci ormonali anche in pazienti non metastatici o con tumore della prostata metastatico ormonosensibile (mHSPC). Più recentemente, apalutamide e darolutamide, due antiandrogeni di nuova generazione, hanno ottenuto l'approvazione AIFA per il trattamento del mHSPC e del CRPC non metastatico, ad alto rischio di sviluppo di metastasi, rispettivamente.

Inoltre, sulla base dei dati dello studio di fase III ARASENS, darolutamide ha ricevuto l'indicazione anche nei pazienti con mHSPC in associazione con docetaxel. Nello stesso setting di malattia un altro studio di fase III, PEACE-1, ha evidenziato un'efficacia di abiraterone nell'aumentare la sopravvivenza globale quando è somministrato in combinazione a docetaxel. Una novità importante dell'ultimo anno riguarda l'approvazione da parte della Commissione Europea di olaparib, un inibitore di PARP, in associazione ad abiraterone, per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da mCRPC non candidabili a chemioterapia. Inoltre, nel 2023, l'EMA (European Medicine Agency) ha approvato un nuovo farmaco a doppia azione che combina la terapia antiandrogena di abiraterone con l'inibitore PARP niraparib, per i pazienti con mCRPC che hanno mutazioni BRCA 1/2. Infine, un'altra novità clinicamente rilevante riguarda l'approvazione EMA di Lutezio (<sup>177</sup>Lu) vipivotide tetraxetan, la prima terapia target con radioligando in pazienti affetti da mCRPC PSMA-positivo con poche ulteriori chance terapeutiche.

In basso il grafico rappresentante il numero di pazienti sottoposto a chirurgia per tumore prostatico residenti nell'area Sulcis tra il 2015 e il 2022. Nel 2022 sono stati operati 19 pazienti (dati estrapolati dal Programma Nazionale Esiti 2023)

**Provincia di Carbonia-Iglesias - Intervento chirurgico per TM prostata: volume di ricoveri (2022)**



## PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Screening con dosaggio del PSA sierico per persone asintomatiche
- Percorso diagnostico/stadiativo per persone con sospetto di Patologia Oncologica Prostatica
- Percorso terapeutico in pazienti con neoplasia prostatica in Fase Precoce
- Percorso della recidiva dopo trattamento locale
- Percorso terapeutico in pazienti con neoplasia prostatica in Fase Avanzata
- Follow-up

## SCREENING CON DOSAGGIO DEL PSA SIERICO PER PERSONE ASINTOMATICHE

Sulla base delle conoscenze attuali non è opportuno adottare politiche di screening di popolazione attraverso il dosaggio periodico del PSA sierico. Difatti, lo screening basato sulla valutazione del PSA in uomini >50 anni non ha portato a nessun vantaggio in termini di sopravvivenza globale e cancro-specifica, sebbene sia risultato associato ad una maggiore probabilità di diagnosticare la malattia ad uno stadio più precoce. Per questa stessa ragione, lo screening può essere offerto a condizione che l'individuo sia ben informato dei rischi connessi, soprattutto in termini di diagnosi di tumori non clinicamente significativi, oltre che dei benefici attesi.

Nella pratica clinica la complessità legata allo screening basato sul PSA spesso non viene adeguatamente affrontata e opportunamente svolta ed esiste un ampio fenomeno di auto somministrazione del test da parte di singoli individui, che talvolta viene anche prescritto o consigliato dagli stessi operatori sanitari senza una adeguata discussione.

Negli individui che accettano i rischi e benefici dello screening, un approccio ragionato e mutuato dalle linee guida NCCN (National Comprehensive Cancer Network) prevede l'offerta del test a tutti gli uomini non ad alto rischio di 45-75 anni ogni 2-4 anni con PSA < 1 ng/ml ed esplorazione rettale normale e ogni 1-2 anni se il PSA ≥ 1 ng/ml.

In uomini di età compresa fra 40 e 50 anni, con fattori di rischio come la familiarità, l'etnia o la presenza di mutazioni genetiche predisponenti, lo screening con PSA può essere proposto ogni 1-2 anni.

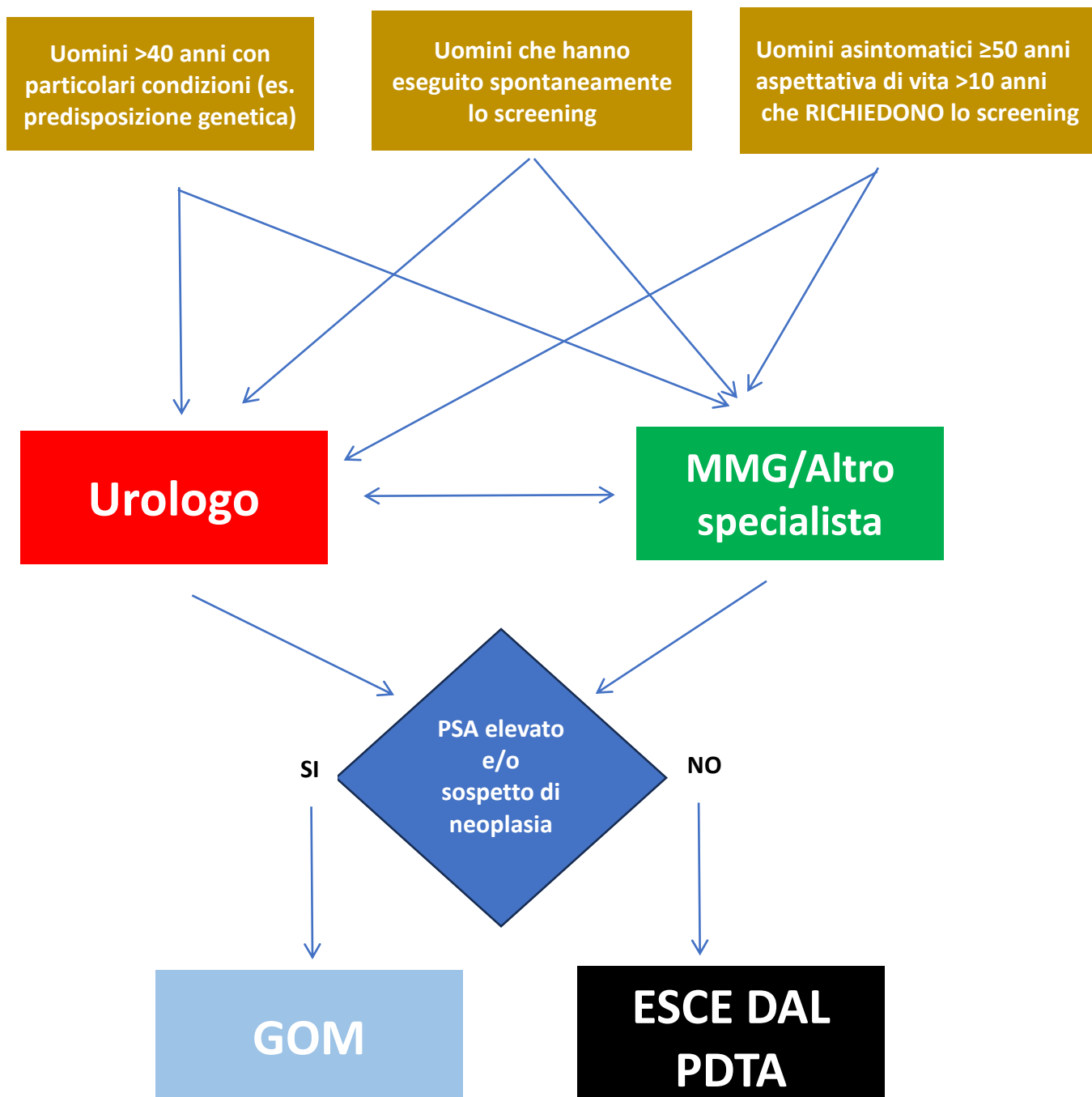
Un approccio condivisibile è quello di valutare di avviare gli uomini con PSA > 3 e/o con una esplorazione digito-rettale positiva ad ulteriori accertamenti, come meglio dettagliato al paragrafo seguente.

Il dosaggio del PSA può essere offerto per gli uomini, di età superiore ai 40 anni con mutazioni BRCA2 così come previsto dalle Linee Guida.

Si dovrebbe invece evitare di avviare allo screening con il PSA gli individui al di sotto dei 40 anni o al di sopra dei 75 anni e/o con una attesa di vita inferiore a 10 anni.

Di seguito riportato in **Fig.1** il Percorso Assistenziale cui fare riferimento.

**Figura 1. Percorso screening con dosaggio del PSA sierico**



## **PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON SOSPETTO DI PATOLOGIA ONCOLOGICA PROSTATICA**

Uomini adulti, con sospetto di neoplasia prostatica sulla base di un rialzo del PSA o sospetto clinico all'esplorazione rettale, dovranno essere segnalati al GOM specifico per la patologia tumorale prostatica dall'urologo, dal medico di medicina generale o altro specialista (Figura 2) tramite il CAS (Centro Accoglienza e Servizi).

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla prenotazione.

In seguito a questa, il GOM può confermare direttamente l'indicazione alla biopsia, disporre esami di approfondimento o il semplice follow-up.

L'indicazione alla biopsia, in accordo alle linee guida AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) 2021, terrà conto dei livelli di PSA e dei suoi "derivati" (PSA free).

Occorre sottolineare come le linee guida AIOM riportino che 1) la RMmp (Risonanza Magnetica multiparametrica) trova forte indicazione nei pazienti naive con sospetto clinico di cancro della prostata, in maniera da eventualmente guidare un successivo campionamento biottico e fornire allo stesso tempo una stadiazione locale; nel caso di RMmp negativa e sospetto clinico elevato, la biopsia a sestanti è comunque indicata e 2) la RMmp trova forte indicazione nei pazienti con biopsia a sestanti negativa e sospetto clinico persistente. Il GOM dovrebbe qui sempre considerare l'opportunità di eseguire la RMmp nella valutazione dell'indicazione a biopsia o re-biopsia.

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (oncologo, urologo, radioterapista, radiologo, anatomo-patologo, medico nucleare e psicologo).

L'infermiere Case Manager (del CAS) incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione della biopsia prostatica e, nei pazienti con biopsia positiva, gli eventuali esami strumentali di stadiazione, sulla base delle classi di rischio, classificazione TNM per la stadiazione e per il grading sulla base del sistema ISUP (International Society of Urological Pathology), in Rete interna alla struttura o di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.

La biopsia prostatica, se l'indicazione è stata confermata dal GOM, potrà essere effettuata sia presso l'Urologia dell'ASL Sulcis oppure verrà effettuata nei Centri di Urologia di II livello

- Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici risultino negativi per malignità, il paziente sarà reindirizzato, come previsto dalle linee guida più attuali, al medico di medicina generale e seguirà controlli per patologia non neoplastica;

- I casi dubbi o d'incerta interpretazione saranno sottoposti agli approfondimenti che saranno ritenuti più opportuni caso per caso.

- Nel caso in cui l'esame istologico confermi il sospetto di malignità, il risultato istologico sarà comunicato al paziente ed al proprio medico di medicina generale.

Il GOM provvederà ad organizzare / richiedere gli esami strumentali di stadiazione (figura 2), conformemente a quanto previsto da questo PDTA, redatto in ossequio alle linee guida nazionali e internazionali.

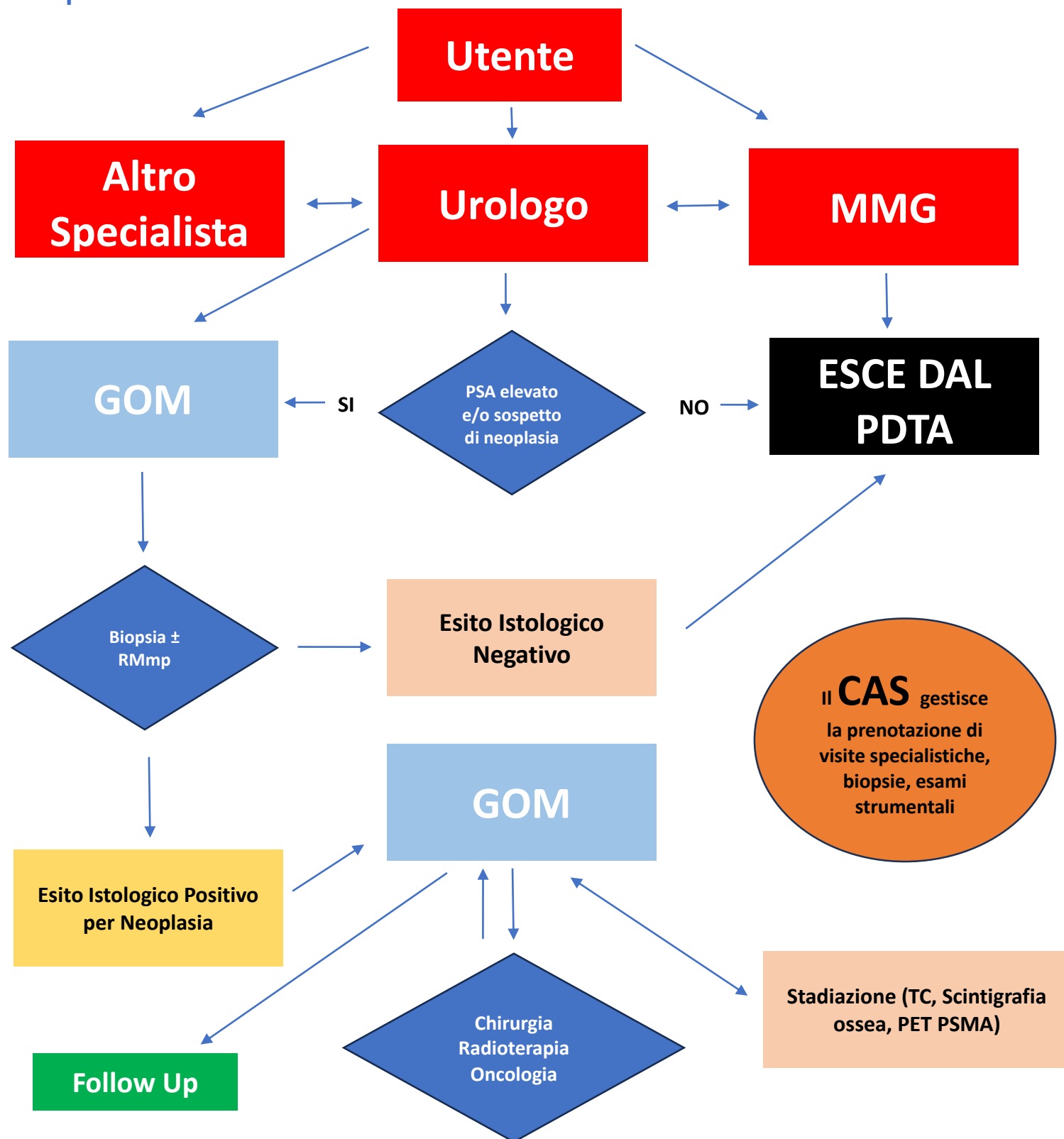
- Appena disponibili l'esame istologico e gli esami strumentali di stadiazione il caso sarà valutato dal GOM specialistico di patologia. Nei casi che il GOM valuti pazienti candidati alternativamente sia ad un approccio chirurgico o radioterapico a scopo radicale, il paziente dovrebbe poter affrontare i rischi e i benefici connessi ai due approcci alla presenza dell'urologo, oncologo e radioterapista, con il supporto, ove accettato dal paziente, dello psicologo.

**Il TNM del tumore prostatico:**

La tabella 1 che segue riporta la versione 2017 del TNM per il tumore della prostata (8° edizione).

<b>T</b>	<b>Tumore primitivo</b>
<b>T1</b>	<b>Tumore clinicamente non apprezzabile</b>
T1a	Riscontro incidentale (<5%) dopo intervento disostruttivo
T1b	Riscontro incidentale (>5%) dopo intervento disostruttivo
T1c	Tumore diagnosticato mediante biopsia prostatica
<b>T2</b>	<b>Tumore limitato alla prostata</b>
T2a	Tumore che interessa la metà o meno di un lobo
T2b	Tumore che interessa più della metà di un lobo
T2c	Tumore che interessa entrambi i lobi (bilaterale)
<b>T3</b>	<b>Tumore esteso al di fuori della prostata (extracapsulare)</b>
T3a	Tumore con estensione extraprostatica (unilaterale o bilaterale)
T3b	Tumore che invade una o entrambe le vescichette seminali
<b>T4</b>	<b>Tumore fisso o infiltrante organi vicini</b>
<b>N</b>	<b>Linfonodi regionali</b>
<b>N0</b>	Assenza di infiltrazione dei linfonodi regionali
<b>N1</b>	Presenza di infiltrazione dei linfonodi regionali
<b>M</b>	<b>Metastasi a distanza</b>
<b>M0</b>	Non metastasi a distanza
<b>M1</b>	Presenza di metastasi a distanza
M1a	Metastasi in linfonodi non regionali
M1b	Metastasi ossee
M1c	Metastasi in altre sedi

**Figura 2. Percorso diagnostico-terapeutico per la patologia oncologica prostatica**





## RMN prostata multiparametrica

La RM multiparametrica della prostata viene eseguita nei pazienti con sospetto clinico di tumore e nei pazienti con precedenti biopsie negative e persistente sospetto clinico di cancro della prostata.

L'esame RM eventualmente previa rivalutazione, purché soddisfatti i seguenti parametri:

- protocollo multi parametrico
- apparecchiatura a 1.5 – 3 tesla

L'esame viene eseguito generalmente su apparecchiature a 1.5 o 3Tesla ad elevato rapporto segnale/rumore con bobine di superficie. Il protocollo multiparametrico comprende lo studio della ghiandola con sequenze anatomiche T2-pesate, T1-pesate in perfusione (*Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging*, DCE-MRI) e pesate in diffusione (*Diffusion Weighted Imaging*, DWI).

**PROTOCOLLO DI ESECUZIONE:** Le sequenze T2 pesate sono eseguite nei piani assiale, sagittale coronale a 3 mm di spessore senza gap, comprendendo prostate e vescicole seminali; i piani utilizzati e gli spessori sono gli stessi anche per le sequenze DCE e DWI, con un campo di vista per i suddetti parametri di 18 cm (compreso tra 12-20 cm) Lo studio perfusionale (*Dynamic Contrast-Enhanced DCE MRI*), è acquisito con sequenze rapide gradient echo T1 pesate durante e dopo la somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico. Le sequenze pesate in diffusione (DWI) sono sequenze spin echo EPI a respiro libero con saturazione del grasso, TE:  $\leq 90$  msec e TR:  $\geq 3000$  msec. Le mappe ADC vengono calcolate usando due valori di b, uno a 50-100 sec/mm<sup>2</sup> ed altro a 1000 sec/mm<sup>2</sup>. Viene eseguita separatamente una sequenza di DWI con alti valori di b (2000 sec/mm<sup>2</sup>) per una più accurata identificazione di eventuali aree sospette ( $b > 1400$  sec/mm<sup>2</sup>).

Vengono eseguite anche delle **sequenze aggiuntive** assiali pre o post contrastografiche T1W pesate, rispettivamente turbo spin echo o gradient echo senza o con saturazione del grasso, con piani assiali a quelli usati per DWI e DCE e campo di vista uguale maggiore per una maggiore copertura anatomica.

Il **referto** è strutturato e deve indicare:

- valore di PSA
- tecnica di esecuzione
- osservazioni: volume ghiandolare, qualità dell'esame, descrizione delle zone transizionale e periferica con valutazione secondo il sistema PI-RADS v2.1 delle alterazioni ghiandolari. Le lesioni sospette vengono descritte fornendo per ciascuna dimensioni nei tre piani, localizzazione e grado PI-RADS di sospetto. In caso di lesioni sospette viene inoltre indicato se confinate alla ghiandola ( $< T2$ ) o no ( $> T3$ ) o le strutture coinvolte (es. fascio nervo vascolare o vescicole seminali). Vengono segnalati anche eventuali linfonodi o lesioni ossee sospette.
- conclusioni: elenco delle lesioni sospette intra o extraghiandolare. Se la risonanza è positiva per sospetto tumore, viene eseguita una biopsia prostatica con fusione di immagini TRUS-MR (fusion imaging biopsy) e campionamento biotico mirato, che possiede una migliore performance in termini di sensibilità e specificità della saturation biopsy oltre a ridurre significativamente la *detection rate* di tumori clinicamente non rilevanti.

In particolare lo studio bioptico è raccomandato per lesioni PI-RADS 4 o 5.

In caso di lesioni PI-RADS 3 può o no essere appropriato l'approfondimento bioptico, soppesando altri fattori oltre al dato RM, tra cui gli esami laboratoristici, la storia clinica e la visita urologica.

Per PI-RADS 1 o 2 può essere indicato lo studio bioptico in caso di elevato sospetto clinico, non con tecnica fusion ma con saturation biopsy.

## **Tabella 2 SISTEMA DI CLASSIFICAZIONE DI SOSPETTO SECONDO PI-RADS™ v2.1**

### **PI-RADS™ v2.1**

PI-RADS 1 – molto basso

PI-RADS 2 –basso

PI-RADS 3 – Intermedio

PI-RADS 4 – alto

PI-RADS 5– molto alto

### **Interpretazione**

la presenza di tumore significativo è altamente improbabile)

la presenza di tumore significativo è improbabile)

la presenza di tumore significativo è dubbia

la presenza di tumore significativo è probabile

la presenza di tumore significativo è altamente probabile

## **Agobiopsia prostatica**

La diagnosi di certezza di neoplasia prostatica viene ottenuta solo con la biopsia.

L'indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica può derivare dal riscontro di una consistenza anomala all'esplorazione rettale, dall'evidenza di aree sospette all'ecografia transrettale o alla MRI, o da un aumento dei valori sierici del PSA.

La biopsia è ancora oggi eseguita sotto guida ecografica o RM (fusion biopsy): le linee guida definiscono adeguata una biopsia che preveda fra 12 e 16 prelievi, oltre a eventuali prelievi mirati su lesioni visibili.

La biopsia prostatica fusion è una metodica clinica che permette di eseguire prelievi bioptici a carico della prostata seguendo le indicazioni fornite dalla Risonanza Magnetica multiparametrica della prostata precedentemente eseguita. Questa comporta dei benefici rispetto alla biopsia prostatica tradizionale: minor numero di prelievi biotici rispetto ad una biopsia ecoguidata tradizionale, con riduzione delle complicanze correlate all'esame bioptico della prostata (ematuria, infezioni delle vie urinarie, proctorragia); maggiore sensibilità nella diagnosi di tumori maggiormente aggressivi; migliore valutazione nella gestione chirurgica del paziente affetto da neoplasia prostatica.

In linea generale, concentrazioni sieriche del PSA superiori a 10 ng/ml richiedono ulteriori approfondimenti. Per valori compresi tra 2,5 e 10 ng/ml potranno essere presi in considerazione anche altri parametri, quali l'età del paziente, la frazione di PSA libero in rapporto al PSA totale, la correzione per volume (densità) e, nell'eventuale disponibilità di prelievi seriati, la velocità d'incremento del PSA (PSA velocity).

Occorre comunque ricordare che una biopsia negativa non significa necessariamente assenza di tumore. Nei seguenti casi è infatti necessario ripetere la biopsia:

- Prima biopsia negativa e forte sospetto del reperto obiettivo. La manovra dovrebbe essere ripetuta possibilmente aumentando il numero delle prese bioptiche e includendo anche la zona sospetta (soprattutto se i valori di PSA superano la soglia di 10 ng/ml);
- In caso di biopsia digito-guidata negativa o di biopsia eco-guidata eseguita solo su lesioni ecografiche sospette, eseguendo un mapping più esteso;
- In caso di aumento importante, sopra i 20 ng/ml, del PSA (in questo caso sarà necessario includere anche la zona di transizione);
- In caso di valori di PSA compresi tra 2,5 e 10 ng/ml, il paziente può essere seguito nel tempo monitorando la "velocità" del PSA, ripetendo la biopsia sulla base di questo parametro;

• In caso di reperto istologico di ASAP, nel qual caso è indicata una re-biopsia entro tre - sei mesi dalla prima diagnosi; per i pazienti con diagnosi di PIN di alto grado non sembra necessario effettuare una re-biopsia entro l'anno in assenza di altri indicatori clinici di carcinoma, ma ne viene consigliata la ripetizione tra i 12-24 mesi (non vi sono sufficienti evidenze, invece, per raccomandare, nel tempo, il proseguimento di un follow-up biptico). La MRI multiparametrica presenta un'elevata sensibilità nel riscontro di adenocarcinomi prostatici con Gleason score >7 e permette di rilevare tumori localizzati nella parte anteriore dell'organo, difficilmente riscontrabili con la biopsia transrettale. Tale metodica è utile anche da ripetere in caso di precedente biopsia negativa mentre è sicuramente inutile dopo la conferma biptica della diagnosi o come esame di screening.

## Referto Istologico e Grading nelle biopsie

La diagnosi di carcinoma prostatico si basa sull'esame istologico. Le informazioni riportate nel referto patologico sono estremamente importanti per definire le prospettive terapeutiche e la prognosi del paziente.

Le biopsie prostatiche devono essere sottomesse all'esame istologico fino ad un massimo di tre frustoli per blocchetto istologico e comunque devono poter essere distinte per sede al momento della diagnosi.

Nel referto è auspicabile utilizzare un dataset minimo di nomenclature comprendente le seguenti diciture

- Non diagnostico, se nella biopsia non è presente tessuto prostatico
- Benigno/negativo per malignità
- Infiammazione acuta
- Infiammazione granulomatosa
- PIN alto grado
- PIN alto grado con ghiandole atipiche sospette per carcinoma
- Proliferazione microcinare atipica (ASAP)
- Adenocarcinoma
- Carcinoma intraduttale

Il patologo assegna un Gleason score individuale per ciascun prelievo ago-biptico (tenendo conto della sede di ciascuno di essi) mentre una valutazione del Gleason complessivo può essere inserita nel referto finale o di sintesi. Se biopsie multiple vengono eseguite su singole lesioni evidenziate alla RM è possibile attribuire a tali lesioni un unico Score di Gleason o Gruppo di Grado come se fossero una unica biopsia. Se il gruppo di grado delle biopsie eseguite su più lesioni evidenziate alla RM o eseguite sistematicamente è differente, è possibile fornire uno score complessivo alla fine del referto che tenga conto di tutte le biopsie/lesioni positive.

Nel report patologico devono essere riportati il numero delle agobiopsie con tumore.

Il referto deve riportare in modo esauriente le seguenti informazioni per consentire il calcolo dei nomogrammi clinici

- Sede della neoplasia Istotipo della neoplasia
- Grado della neoplasia (Score di Gleason e Gruppo di Grado)
- Estensione della neoplasia per sede di prelievo, fornita come dimensione in mm e/o percentuale di coinvolgimento del frustolo biptico
- Presenza di estensione extra-prostatica, invasione peri-neurale, invasione vascolare, invasione delle vescichette seminali

- Presenza di carcinoma intraduttale. Se isolata, è necessario inserire nel referto istologico un commento riguardo all'associazione tra carcinoma intraduttale e carcinoma prostatico di alto grado adiacente.
- Percentuale di grado di Gleason 4 nei gruppi di grado 2 (3+4) e 3 (4+3) per l'importante valore prognostico negativo che assume questo tipo di grado di Gleason<sup>14</sup>. La percentuale deve essere indicata come decimo di percentuale (10%, 20%, ecc...)
- Tipo di patologia benigna (flogosi, atrofia, iperplasia stromale) presente nelle biopsie target benigne eseguite su noduli positivi alla RM.

### **Indicazioni generali riguardanti il grado**

- Gleason score <6 non deve essere refertato nelle biopsie.
- La presenza di architettura cribriforme o glomeruloide deve essere considerata sempre grado di Gleason 4.
- Il carcinoma mucinoso della prostata è graduato secondo il pattern di crescita osservato e non deve essere graduato d'ufficio come grado 4.
- Al carcinoma neuroendocrino a piccole cellule non deve essere assegnato un Gleason score.
- All'adenocarcinoma pseudoiperplastico deve essere assegnato uno score di Gleason 3+3=6, gruppo di grado 1.
- La presenza di una componente ad alto grado in biopsia deve essere sempre indicata e incorporata nello score come grado secondario e non terziario, indipendentemente dalla sua estensione. Es. 97% di grado 4 e 3% di grado 5: Score di Gleason 4+5=9, gruppo di grado 5

## Classi di rischio, stadiazione e scelta terapeutica

### Premessa

La scelta terapeutica oggi si fonda su vari parametri inerenti la malattia e non solo sullo stadio clinico. Si preferisce pertanto fare riferimento a differenti categorie di rischio (molto basso – basso – intermedio – alto – molto alto), in base a diverse caratteristiche oltre allo stadio clinico, come il PSA alla diagnosi, il Gleason score biptico (Grade Group secondo ISUP 2014), il numero dei prelievi biptici positivi sul totale di quelli campionati, che definiscono classi prognostiche omogenee.

**Nella tabella 3 sono rappresentate le classi di rischio (NCCN-USA-D'Amico) attualmente utilizzate per selezionare le varie opzioni terapeutiche:**

Classi di rischio	Caratteristiche
Molto basso	Tutte le seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> <li>– T1c;</li> <li>– Gruppo di grado 1;</li> <li>– PSA &lt;10 ng/ml;</li> <li>– meno di 3 frustoli biptici positivi con ≤50% di neoplasia in ogni frustolo;</li> <li>– PSA <i>density</i> &lt;0.15 ng/ml/g</li> </ul>
Basso	Tutte le seguenti caratteristiche ma non si identifica come classe di rischio “molto basso”: <ul style="list-style-type: none"> <li>– T1-T2a;</li> <li>– Gruppo di grado 1;</li> <li>– PSA &lt;10 ng/ml</li> </ul>
Intermedio	<div>             Tutte le seguenti caratteristiche:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nessuna caratteristica della classe di rischio “alto”</li> <li>– Nessuna caratteristica della classe di rischio “molto alto”</li> </ul> </div> <div>             Intermedio favorevole: Tutte le seguenti caratteristiche:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 IRF</li> <li>• Gruppo di grado 1 o 2</li> <li>• &lt;50% frustoli biptici positivi</li> </ul> </div> <div>             Intermedio sfavorevole Una o più delle seguenti caratteristiche:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 o 3 IRF</li> <li>• Gruppo di grado 3</li> <li>• ≥50% frustoli biptici positivi</li> </ul> </div>
Alto	<div>             intermedio (IRF):             <ul style="list-style-type: none"> <li>T2b-T2c</li> <li>Gruppo di grado 2 o 3</li> <li>PSA 10-20 ng/ml</li> </ul> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Non caratteristiche della classe di rischio “molto alto” e almeno una delle seguenti caratteristiche di rischio “alto”:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• T3a</li> <li>• Gruppo di grado 4</li> <li>• Gruppo di grado 5</li> </ul> </li> </ul>
Molto alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>– PSA &gt;20 ng/mL</li> <li>– Almeno una delle seguenti caratteristiche:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• T3b – T4</li> <li>• Gleason primario pattern 5</li> <li>• 2 o 3 caratteristiche della classe di rischio “alto”</li> </ul> </li> <li>– &gt;4 frustoli biptici con Gruppo di grado 4 o 5</li> </ul>

**Esami strumentali nella stadiazione della malattia localizzata (Tabella4)**

Risonanza magnetica multiparametrica per la stadiazione locale	Appropriata
Scintigrafia ossea nella malattia a basso rischio	Inappropriata, a meno di sospetto clinico
TC torace nella malattia a basso rischio	Inappropriata, a meno di sospetto clinico
TC addome-pelvi e scintigrafia ossa nel rischio intermedio	Appropriata in casi selezionati
TC addome-pelvi e scintigrafia ossea nell'alto rischio	Appropriata
PET/ PSMA	La PET/TC con 68Ga-PSMA può essere presa in considerazione in alternativa alla diagnostica convenzionale nei pazienti con neoplasie a rischio alto o molto alto o come indagine di approfondimento nel caso di reperti non univoci all'imaging tradizionale
<b>Pet colina</b>	Generalmente inappropriata in quanto la PET PSMA è più accurata. Tuttavia, può essere prescritta per le stesse indicazioni della PET PSMA nei casi in cui la PET PSMA non sia disponibile in tempi accettabili e il PSA totale > 1 ng/ml

## **PERCORSO TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON NEOPLASIA PROSTATICA LOCALIZZATA/LOCALMENTE AVANZATA**

Per malattia “localizzata” si intende una malattia clinicamente intracapsulare (T1, T2).

In realtà la scelta terapeutica oggi si fonda su vari parametri inerenti la malattia e non solo sullo stadio clinico. Si preferisce fare riferimento a categorie di rischio differenti (basso – intermedio – alto), (tabella ), in base a diverse caratteristiche (PSA alla diagnosi, Gleason score biottico, numero dei prelievi biottici positivi sul totale di quelli campionati, stadio clinico) che definiscono delle classi prognostiche omogenee.

In funzione di queste variabili prognostiche aggiuntive, il paziente con malattia organo-confinata può più propriamente essere candidato ad un trattamento locale con fini di radicalità oppure ad una sorveglianza attiva (PSA basso, Gleason 6, monofocale, giovane età e percentuale di neoplasia all’esame istologico inferiore al 20%)

### **Sorveglianza attiva**

Il drastico incremento nell’incidenza del carcinoma della prostata registrato nell’ultimo ventennio nei paesi occidentali è in gran parte dovuto all’ampia diffusione del test del PSA, che ha portato alla diagnosi di un grande numero di casi destinati a rimanere misconosciuti, perché caratterizzati da un andamento indolente. L’opzione della “sorveglianza attiva” può essere considerata un’alternativa terapeutica nei pazienti con diagnosi di carcinoma prostatico a basso rischio con un’aspettativa di vita > 10 anni, purchè essi siano inseriti in protocolli rigorosi di follow-up presso Centri che abbiano adeguata esperienza con questa strategia. La sorveglianza attiva implica un’eventuale decisione terapeutica in caso di aumento del PSA con ripetizione di una eventuale RM multiparametrica.

La sorveglianza può essere effettuata da centri con esperienza ed un percorso strutturato.

Laddove siamo di fronte ad un paziente over 80 anni con aspettativa di vita inferiore a 10 anni è da proporre la semplice osservazione.

### **Prostatectomia**

Le indicazioni alla prostatectomia radicale sono condizionate da considerazioni relative all’aspettativa di vita, età e condizioni generali del paziente, e agli aspetti clinici e 14

anatomopatologici della neoplasia. In particolare, è indicata negli stadi cT1-T3a, con PSA preferibilmente < 20 ng/ml, Gleason <8, e in presenza di un'aspettativa di vita >10 anni (Figura ). L'utilizzo della prostatectomia in pazienti con malattie in stadio T3b e/o con coinvolgimento linfonodale e/o Gleason 8-9 può essere offerta come parte di un trattamento multimodale in relazione all'alto rischio di ripresa sistemica di malattia (tenendo conto che richiederà una successiva Radioterapia da sola oppure in combinazione con terapia ormonale):

Qualora si esegua una prostatectomia radicale in una malattia ad alto rischio è necessario effettuare una linfadenectomia estesa. La presenza di malattia linfonodale richiederà successiva ormonoterapia da sola oppure con aggiunta di radioterapia.

Il trattamento chirurgico per via robotica o laparoscopia andrà eseguito nei centri di I fascia riportati per garantire elevati standard di qualità.

Sebbene in termini di outcomes oncologici non c'è una differenza tra le tecniche chirurgiche la chirurgia robotica consente di ridurre i tempi di ospedalizzazione e gli effetti collaterali.

### **Radioterapia (RT)**

La RT può essere utilizzata in pazienti affetti da tumore prostatico in stadio localizzato (cT1-T2) o localmente avanzato (cT3 e/o cN1) con intento radicale (curativo) o adiuvante (post-operatorio).

#### ***RT esclusiva o radicale***

La radioterapia ad intento radicale può essere utilizzata da sola (rischio basso o intermedio) o in associazione alla terapia ormonale (Agonista/Antagonista LHRH) nel rischio intermedio ed alto. Il trattamento ormonale deve essere iniziato 3 mesi prima della radioterapia e proseguito per 6 mesi (rischio intermedio) o 2-3 anni (rischio alto). Nel trattamento esclusivo i volumi radioterapici sono costituiti dalla sola prostata nel basso rischio, dalla prostata + vescicole seminali nell'intermedio e dalla prostata + vescicole seminali + linfonodi pelvici di drenaggio nel rischio elevato. Il trattamento può essere somministrato con sola terapia a fasci esterni (EBRT), sola Brachiterapia (BRT) o con una combinazione delle due metodiche sulla base di una opportuna selezione dei pazienti.

La EBRT utilizza sempre più tecniche conformate come la IMRT (*Intensity-Modulated Radiation Therapy*) o VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*) che rappresentano un'evoluzione della tecnica 3D-CRT (*Conformal Radiation Therapy*), che resta comunque lo standard minimo necessario per l'esecuzione della RT nel carcinoma prostatico. Un'altra metodica di EBRT è la radioterapia stereotassica (*stereotactic body radiotherapy -SBRT*), sempre più utilizzata in questi anni nel trattamento del carcinoma a rischio basso e intermedio. Nella tecnica 3D-CRT, ma ancor



di più nella IMRT/VMAT e SBRT, dove la riduzione dei margini di espansione del PTV e le alte dosi prescritte necessitano di un'elevata accuratezza del trattamento, è utile seguire la localizzazione della prostata mediante sistemi di IGRT (*Image-Guided Radiation Therapy*) integrati ai LINAC. Grazie all'utilizzo delle moderne tecnologie e agli studi sulla radiobiologia che hanno stabilito un alfa/beta di 1.5 circa per il tumore prostatico, vengono sempre più adottati nella pratica clinica regimi di frazionamento con dose per frazione più elevata rispetto al convenzionale (ipofrazionamento moderato in 16-20 frazioni o ablativo in 5 frazioni), con alto indice terapeutico e tempi di trattamento più brevi.

La Brachiterapia consiste nell'impianto di sorgenti radioattive all'interno della prostata ed è tradizionalmente utilizzata da sola nelle neoplasie a basso rischio ed in combinazione (boost) a EBRT nelle malattie ad alto rischio e localmente avanzate. Esistono due metodiche di BRT prostatica: Brachiterapia a impianto temporaneo *High Dose-Rate* (HDR) e Brachiterapia a impianto permanente *Low Dose-Rate* (LDR). La BRT HDR consiste nell'impianto temporaneo con l'uso di una singola sorgente radioattiva (Iridio192). La BRT della prostata con impianto permanente è un trattamento radioterapico in cui capsule di titanio, contenenti isotopi radioattivi a basso "dose-rate" (Iodio125 o Palladio103), vengono impiantate su guida ecografica nella ghiandola prostatica.

### **RT adiuvante**

La RT adiuvante è somministrata prima dell'evidenza di ripresa di malattia e generalmente entro 4-6 mesi dall'intervento chirurgico, e comunque entro i 12 mesi dall'intervento chirurgico, allorché il paziente ha svolto la maggior parte della riabilitazione post-chirurgica e gli effetti postumi dell'intervento si sono stabilizzati. La RT adiuvante non è pianificata prima dell'intervento, ma viene valutata caso per caso nei pazienti che 1) non presentano un azzeramento del PSA nei tempi previsti dopo l'intervento oppure che 2) sono ad alto rischio di recidiva per caratteristiche istopatologiche sfavorevoli, quali margini chirurgici positivi (R1), superamento della capsula (pT3a) e/o invasione delle vescicole seminali (pT3b), estensione extra-capsulare della neoplasia (pT4). In accordo alle raccomandazioni nazionali e internazionali in merito, elaborate soprattutto sulla scorta della meta-analisi ARTISTIC, va sempre valutata e discussa con il paziente l'opzione di rimandare il trattamento adiuvante ad un eventuale radioterapia di salvataggio precoce, in particolare nei pazienti con malattia pT3a pN0 M0 R0 e Gleason score < 8. Al contrario, come indicato dalle linee guida AIOM, va sottolineato che per i pazienti con fattori di rischio sfavorevoli (pT3b/T4, Gleason 8-10, e/o pN1) nella pratica clinica il trattamento adiuvante rimane l'opzione preferibile.

Il target è costituito dalla loggia prostatica e, nei pazienti che risultano ad alto rischio o pN1 dopo prostatectomia radicale, dai linfonodi pelvici in associazione o meno a ormonoterapia adiuvante.

L'uso della ormonoterapia in associazione a RT adiuvante è una possibilità che va valutata caso per caso. Va ricordato che lo studio RADICALS-HD (ESMO 2022) ha mostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione (ma non di sopravvivenza globale) nei pazienti sottoposti a RT adiuvante in aggiunta a 24 mesi (vs. 6 mesi) di ADT.

Gli effetti indesiderati della RT possono essere acuti e tardivi, e sono soprattutto di tipo genito urinario e gastro intestinale. Essi variano di frequenza ed intensità in base alla tecnica utilizzata, alla dose somministrata, all'anatomia del paziente ed all'eventuale precedente chirurgia effettuata. Tra gli effetti acuti ricordiamo disuria, pollachiuria, disturbi della minzione, alterazioni dell'alvo, tenesmo e un peggioramento della patologia emorroidaria (se già preesistente). Anche gli effetti tardivi sono rappresentati dai disturbi minzionali e intestinali a cui si possono aggiungere disturbi della sfera sessuale.

### **Pazienti con malattia localmente avanzata**

Nei pazienti con malattia extra-prostatica (cT3 – cT4 e/o cN1) o comunque a rischio alto o altissimo, dovrebbe essere preso in considerazione in prima intenzione un trattamento integrato radio-ormonoterapico. L'ormonoterapia (Agonista/Antagonista LHRH) va effettuata per 2-3 anni. Se il paziente è sottoposto a prostatectomia radicale un trattamento endocrino di tipo neoadiuvante non dovrebbe essere preso in considerazione. L'ormonoterapia adiuvante in associazione a radioterapia va utilizzata laddove il paziente prostatectomizzato presenta metastasi linfonodali.

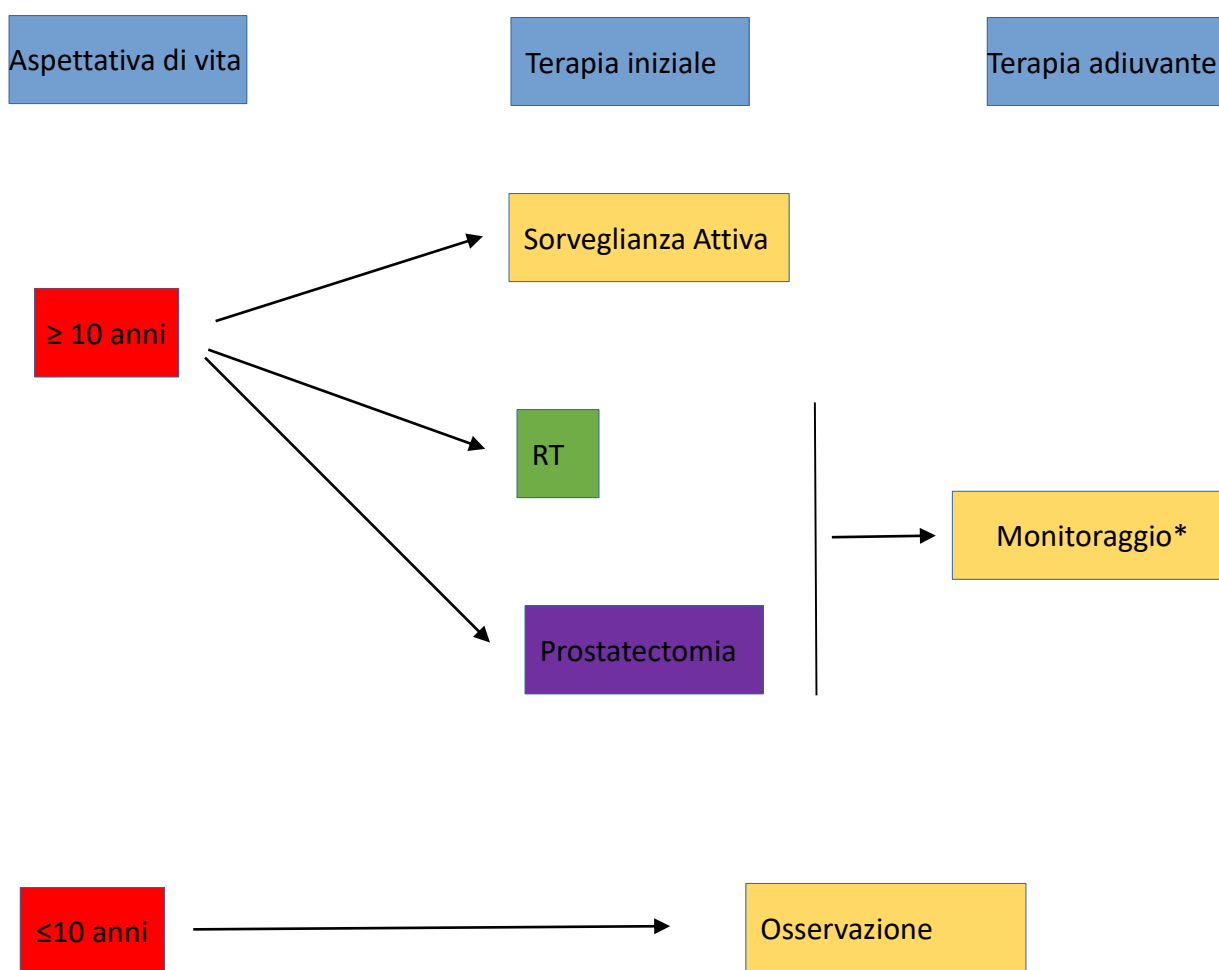
**Figura 3 TERAPIA NELLA MALATTIA LOCALIZZATA: RISCHIO MOLTO BASSO**

**ASPETTATIVA DI VITA**

≥ 10 anni → sorveglianza attiva

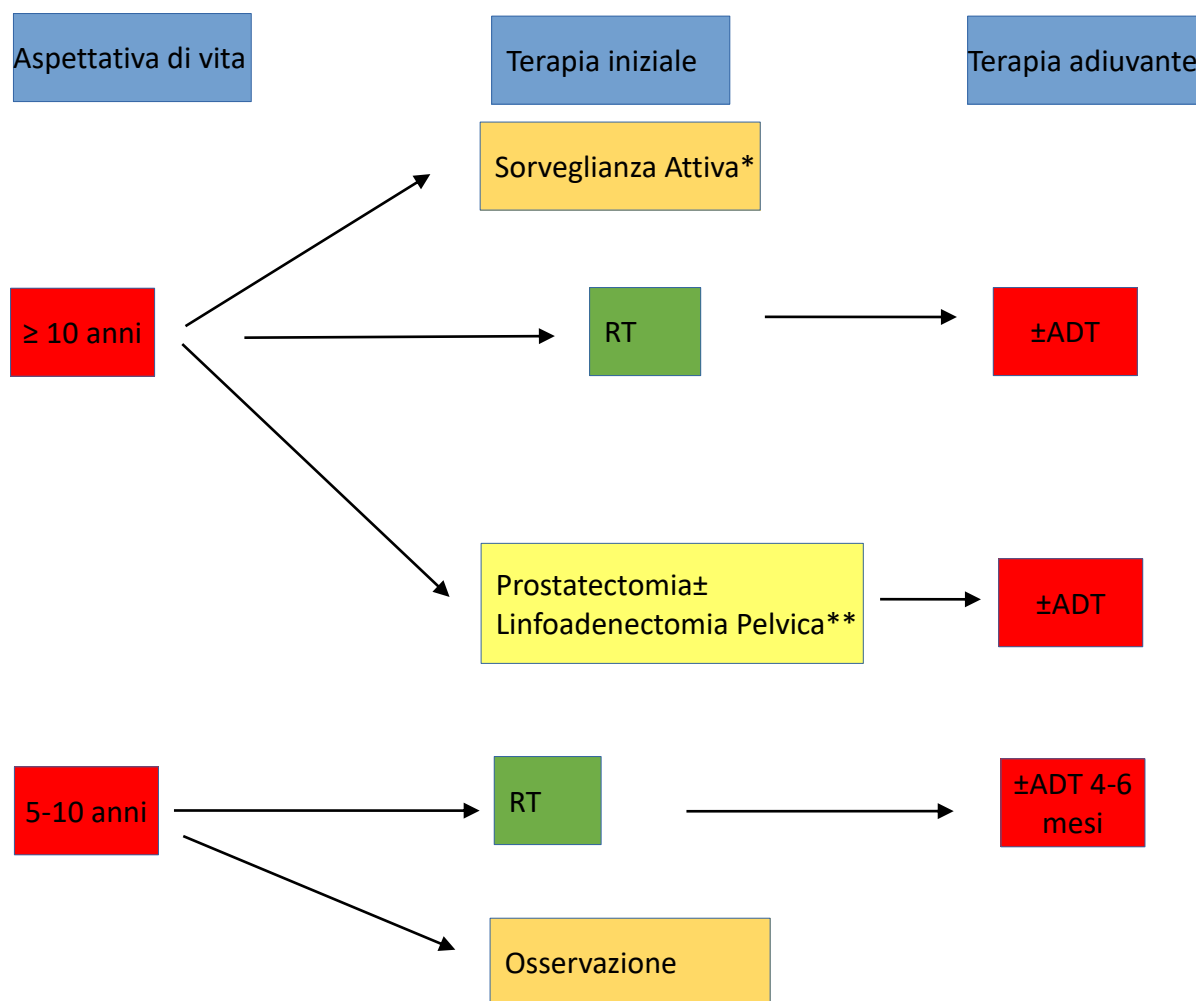
≤ 10 anni → osservazione

**TERAPIA NELLA MALATTIA LOCALIZZATA: RISCHIO BASSO**



\*Il protocollo di monitoraggio prevede periodiche visite cliniche, dosaggio del PSA ed eventuali esami strumentali

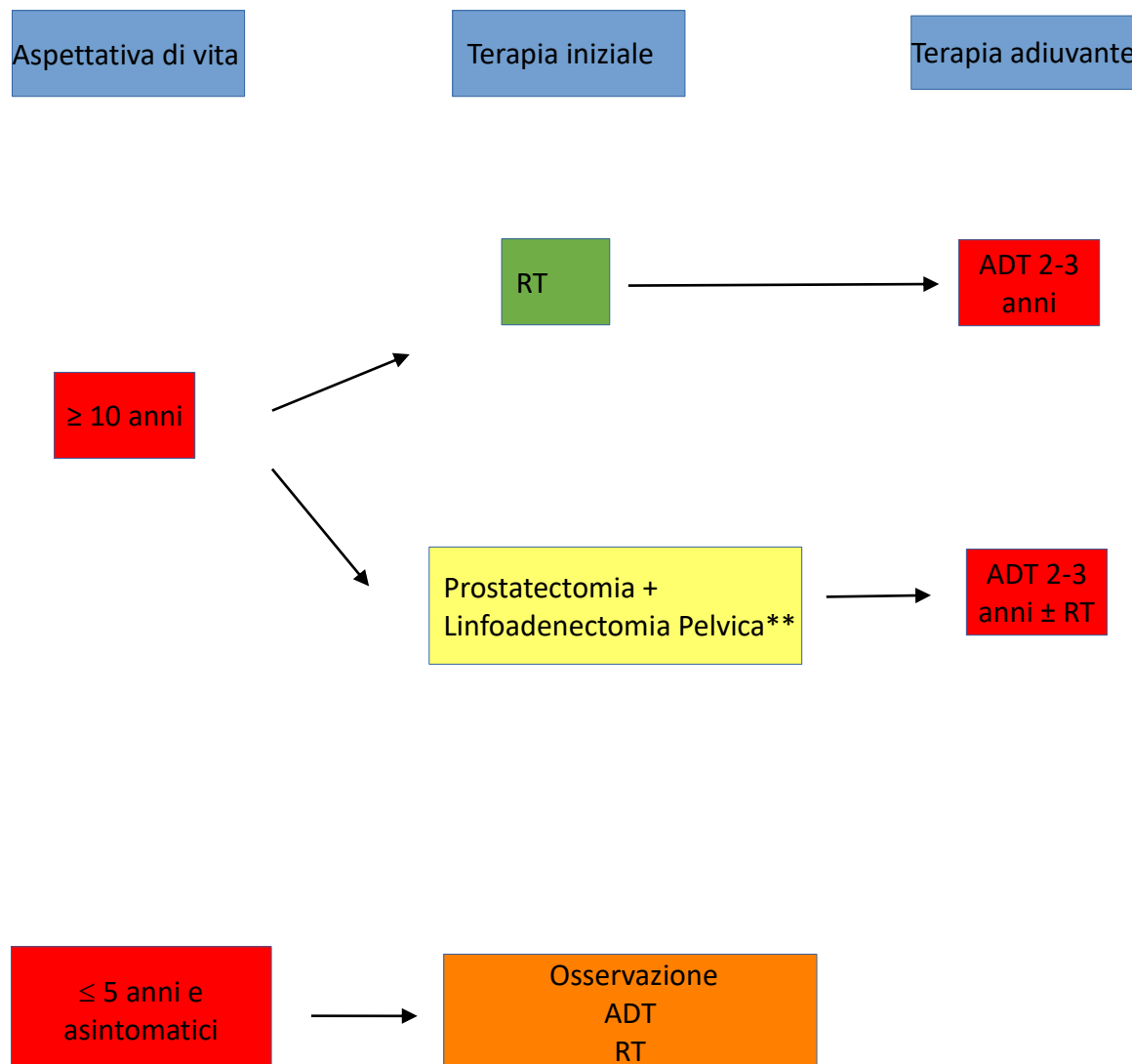
**Figura 4 TERAPIA NELLA MALATTIA LOCALIZZATA: RISCHIO INTERMEDIO (FAVOREVOLE-SFAVOREVOLE)**



\*In casi selezionati

\*\*Indicata soprattutto nei pazienti con rischio intermedio sfavorevole

**Figura 5 TERAPIA NELLA MALATTIA LOCALIZZATA: RISCHIO ALTO/N1**



**PERCORSO DELLA RECIDIVA DI MALATTIA DOPO TRATTAMENTO LOCALE**

Recidiva biochimica dopo chirurgia viene definita con valori di PSA > 0.2 ng/ml dopo chirurgia, anche se generalmente si attendono valori di almeno 0.5 ng/ml prima di intraprendere un trattamento in quanto alcuni pazienti con PSA superiore a 0.2 non progrediscono ulteriormente. Il trattamento di scelta è la RT di salvataggio sulla loggia prostatica dopo aver escluso la presenza di malattia a distanza. La RT dovrebbe comunque essere iniziata prima che il PSA superi 0.5 ng/ml. E' importante notare come nuove evidenze abbiano permesso di migliorare il trattamento di salvataggio.

Nello specifico:

- 1) Può essere considerata la RT diretta alla pelvi in aggiunta alla loggia prostatica (studio SPPORT – vantaggio in sopravvivenza libera da progressione)
- 2) La RT di salvataggio può essere somministrata in aggiunta a 24 mesi di bicalutamide 150 mg /d (studio RTOG9601, con vantaggio in OS, non rilevato però nel sottogruppo di pazienti con PSA ≤ 0,6 ng/ml)

- 3) La RT di salvataggio può essere somministrata in aggiunta ad analogo LHRH per 6 mesi (studio GETUG-16, vantaggio in sopravvivenza libera da progressione)

Nei pazienti che rifiutano la RT pelvica o che progrediscono ulteriormente dopo RT senza evidenza di malattia a distanza, la terapia endocrina con LH-RH analogo è il trattamento di riferimento.

Per i pazienti sottoposti in prima istanza a RT esclusiva, la recidiva è definita da un rialzo del PSA di 2 ng/ml superiore rispetto al nadir post-RT. Eventuale biopsia prostatica va valutata con il paziente anche in base alle opzioni terapeutiche proposte. Il trattamento di salvataggio è la terapia con LHRH analogo, ma resta controverso quando iniziarlo. Esso viene spesso iniziato alla prima comparsa della recidiva biochimica perchè molti pazienti non sono propensi ad avere un atteggiamento attendistico. In alternativa possono essere utilizzate terapie locali (HIFU, ritrattamento con EBRT, radioterapia stereotassica o brachiterapia interstiziale). Solo in casi molto selezionati può essere riconsiderata la prostatectomia. Per i pazienti in trattamento con analoghi e in ulteriore progressione biochimica resistenti alla castrazione, senza evidenza di metastasi alla TC e scintigrafia, ma ad alto rischio di svilupparle (PSA DT < 10 mesi) sono disponibili e rimborsati dal SSN i farmaci darolutamide, apalutamide ed enzalutamide, farmaci ormonali di nuova generazione, tutti e tre con un effetto dimostrato sulla sopravvivenza. La scelta è condizionata soprattutto dal profilo di tossicità atteso e dalle comorbidità dell'assistito.

La tabella 3 evidenzia gli esami strumentali da utilizzare in caso di recidiva biochimica di malattia.

La PET PSMA è sempre da preferire rispetto alla PET colina perchè presenta maggiore sensibilità, è può essere presa in considerazione in special modo nei pazienti a maggior rischio (PSADT < 10 mesi). Ad ogni modo, in questo e negli altri setting, la PET PSMA va considerato come un esame di secondo livello, utile soprattutto quando i risultati ottenuti sono attesi cambiare la strategia terapeutica.

**Tabella 5: Esami strumentali alla recidiva/progressione biochimica dopo prostatectomia e radioterapia**

Risonanza magnetica addome inferiore	Appropriata
TC torace	Inappropriata, a meno di sospetto clinico specifico
TC addome-pelvi	Appropriata
Scintigrafia ossea	Appropriata in casi selezionati
PET PSMA	Appropriata
PET Colina	Inappropriata

## Terapia Sistemica

Il tumore della prostata in fase metastatica colpisce soprattutto l'apparato scheletrico comportando spesso una importante sintomatologia dolorosa e impotenza funzionale. Al fine di ottimizzare la qualità della vita di questi pazienti, che rimane l'obiettivo prioritario in questa fase di malattia, è importante una valutazione multidisciplinare attraverso:

1. La Valutazione Geriatrica Multidimensionale, se il paziente è di età superiore a 70 anni;
2. Educare il paziente ad uno stile di vita sano attraverso una dieta equilibrata ed una attività fisica quotidiana;
3. Rilevare l'entità del dolore ad ogni visita ed intervenire precocemente con terapia antalgica specifica, in aggiunta alla terapia antitumorale e ai bifosfonati, e rivalutarlo ad ogni visita successive;
4. Valutare la presenza di supporto familiare/caregiver ed attivare precocemente le cure palliative Domiciliari;
5. Offrire un supporto psicologico al paziente;
6. Valutare con specialisti, eventuali lesioni scheletriche che possono beneficiare di trattamenti locali.

## Il Trattamento di prima linea della malattia metastatica ormono naive (mHSPC)

La deprivazione androgenica rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con malattia metastatica. La deplezione androgenica attraverso la somministrazione di LH-RH analogo o antagonista è lo standard terapeutico, mentre l'orchiectomia bilaterale viene utilizzata solo per pazienti con scarsa compliance o in cui l'LH-RH analogo non ottenga adeguata soppressione dei livelli circolanti di testosterone. La castrazione farmacologica ottenuta mediante l'impiego di LH-RH agonisti può indurre, nella fase iniziale del trattamento, un peggioramento dei sintomi, a causa di un iniziale, transitorio, incremento dei livelli di testosterone che possono stimolare la crescita tumorale (fenomeno del flare-up). Il flare-up va evitato mediante un trattamento iniziale con antiandrogeni. L'utilizzo dell'LHRH antagonista è stato introdotto più di recente e ha dimostrato di ottenere più rapida deplezione del testosterone circolante e pertanto rappresenta una valida alternativa all'LH-RH analogo.

La terapia con l'antiandrogeno viene mantenuta di solito per 4 settimane poiché la terapia di associazione (Blocco Androgenico Totale, BAT) ha dimostrato solo un marginale incremento di sopravvivenza rispetto alla sola terapia con LH-RH analogo, ma è gravata da più importanti effetti indesiderati e incremento di costi.

In pazienti 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 dopo adeguata informazione sul possibile svantaggio nel controllo a lunga distanza della malattia.

Durante il trattamento con LH-RH analogo è necessario valutare l'avvenuta soppressione del testosterone plasmatico (almeno < 50 ng/dl, meglio se < a 20).

La deprivazione androgenica (ADT), comunque ottenuta, è in genere ben tollerata, ma non scevra da effetti collaterali (vampate di calore, perdita della potenza e della libido, fatigue, riduzione della



massa muscolare, osteoporosi, anemia, depressione e sintomi neurologici), che possono ripercuotersi sullo stato di salute generale del paziente e sulla sua qualità di vita.

Oltre a questi effetti collaterali, negli ultimi anni è cresciuta l'attenzione della comunità medica nei confronti della cosiddetta "sindrome metabolica", correlata all'ADT e contraddistinta da un incremento dei livelli ematici di colesterolo, LDL e trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa e ridotta tolleranza glucidica. Tale sindrome si associa ad aumentato rischio cardio-vascolare e a sviluppo di diabete mellito di tipo II.

Il trattamento intermittente con LH-RH analogo nella malattia metastatica è considerato approccio alternativo proponibile solo a pazienti con basso carico di malattia e asintomatici, che desiderino limitare gli effetti indesiderati, pur in assenza di dimostrazione di equivalente outcome a lungo termine rispetto al trattamento continuativo.

Risultati degli studi CHAARTED e STAMPEDE, forniscono un solido supporto alla possibilità di migliorare la sopravvivenza dei pazienti hormone-naive metastatici, con malattia ad alto volume alla diagnosi, mediante l'aggiunta di docetaxel alla terapia ormonale standard.

Pazienti ad alto volume sono definiti quelli con almeno 4 lesioni ossee di cui almeno 1 al di fuori dello scheletro assile e/o malattia viscerale.

Il beneficio associato al docetaxel è incerto nei pazienti con malattia a basso volume, sebbene la controindicazione in questi pazienti all'uso del docetaxel non sia assoluta come ribadito dalle linee guida AIOM, anche rispetto ai limiti della definizione di volume usata (un paziente potrebbe avere numerose lesioni ma tutte concentrate nello scheletro assile e quindi essere classificato come paziente a basso volume di malattia).

Nella malattia ormono-sensibile metastatica un vantaggio di sopravvivenza è stato dimostrato con diversi agenti orali ormonali quali l'abiraterone, che è approvato dall'EMA solo nell'alto rischio, ma non rimborsato in Italia, apalutamide ed enzalutamide che sono approvati e rimborsati indipendentemente dalla classe di rischio e dal volume di malattia.

Nella malattia ormono-sensibile metastatica un vantaggio in sopravvivenza è stato dimostrato con diversi agenti orali ormonali quali l'abiraterone, che è approvato dall'EMA solo nell'alto rischio, ma non rimborsato in Italia. Apalutamide ed enzalutamide sono approvati e rimborsati indipendentemente dalla classe di rischio e dal volume di malattia. Nei pazienti trattati con docetaxel per la malattia ormonosensibile in risposta o in stabilità al termine del trattamento con docetaxel è possibile valutare un trattamento sequenziale con enzalutamide o apalutamide anche se rispetto a questa indicazione i dati a nostra disposizione non consentono una raccomandazione forte pertanto l'uso dei nuovi agenti ormonali dopo la chemioterapia deve essere valutato caso per caso a discrezione del clinico.

I pazienti con alto volume de novo potrebbero beneficiarsi del trattamento di combinazione con docetaxel + abiraterone (sulla scorta del miglioramento della sopravvivenza globale riportato dallo studio PEACE-1) o docetaxel + darolutamide (sulla scorta del miglioramento della sopravvivenza globale riportato dallo studio ARASENS). Ad oggi in Italia solo la combinazione con darolutamide e docetaxel viene rimborsata.

### **Il Trattamento di prima linea della malattia "castration resistant" non metastatica (CRPC)**

Recenti studi hanno dimostrato che l'apalutamide, la darolutamide e l'enzalutamide ritardano la comparsa delle metastasi e determinano un vantaggio in sopravvivenza nei pazienti CRPC, M0 (assenza di metastasi) e con PSADT <10 mesi. I pazienti arruolati in questi studi sono stati stadiati

con TC e scintigrafia ossea e sono risultati liberi da metastasi; recentemente a questo tipo di paziente è offerta una indagine di secondo livello quale PET-PSMA o colina al fine di identificare una eventuale metastasi. Il paziente M0 alle metodiche convenzionali e M1 alla PET non è da considerarsi ineleggibile in senso assoluto all'uso di uno dei 3 farmaci approvati nel setting MCRPC ad alto rischio, come da scheda tecnica. Attualmente l'apalutamide, l'enzalutamide e la darolutamide sono rimborsati dal SSN in questo setting e prescrivibili dopo discussione GOM.

### **Il Trattamento di prima linea della malattia metastatica "castration resistant" (mCRPC)**

I pazienti metastatici resistenti alla castrazione e affetti da malattia asintomatica o paucisintomatica, possono essere trattati in prima linea con abiraterone acetato (1000 mg/die per os, in associazione a Prednisone 5 mgx2/die per os, continuativamente fino a progressione) oppure Enzalutamide (160 mg al giorno per os) in presenza di controindicazioni all'uso di una chemioterapia con docetaxel o qualora si ritenga preferibile differire l'uso della chemioterapia.

Il Docetaxel resta lo standard chemioterapico di prima linea in particolare nel paziente sintomatico e/o metastasi viscerali. La risposta al trattamento deve essere effettuata con esami strumentali (da ripetere lo stesso esame radiologico o nucleare eseguito precedentemente), sintomi (dolore in particolare) e valore del PSA, tenendo presente che un iniziale e lieve aumento del PSA nei primi 2/3 mesi non deve fare interrompere la terapia utilizzata (temporaneo PSA flare) soprattutto se associato ad un beneficio clinico. La terapia con LH-RH analogo viene proseguita in corso di chemioterapia, con lo scopo di agire sulle cellule tumorali ancora sensibili al testosterone.

Il Trattamento di seconda linea della malattia metastatica "castration resistant" (mCRPC)

Nei pazienti con malattia metastatica, resistente alla castrazione, in progressione dopo un trattamento di prima linea, può essere preso in considerazione un trattamento di seconda linea in funzione dell'eventuale precedente terapia utilizzata in prima linea.

Nei pazienti pre-trattati con docetaxel le possibilità terapeutiche prevedono l'uso di uno dei due nuovi agenti ormonali, dell'abiraterone acetato o di enzalutamide o di un'ulteriore linea chemioterapica con cabazitaxel, efficace anche dopo 2 precedenti linee di terapia (ormono o chemioterapia). Il cabazitaxel (vs abiraterone o enzalutamide) è sempre da preferire nei pazienti che abbiano già fatto abiraterone o enzalutamide e fit a ricevere questo chemioterapico

Il Radium-223 può essere considerato una delle opzioni terapeutiche possibili nei pazienti con metastasi ossee sintomatiche, in assenza di metastasi viscerali o linfonodali "bulky" (> 3 cm), dopo 2 linee precedenti e non in associazione ad abiraterone, in relazione ad una aumentata tossicità emersa dalle evidenze cliniche. Il farmaco viene somministrato per via endovenosa in Medicina Nucleare da personale esperto (una volta al mese per 6 volte).

Maggiori aspettative sono riposte dall'uso della terapia radiometabolica a base di Lutezio-PSMA-617, in grado di prolungare la sopravvivenza globale e somministrabile in pazienti con PET-PSMA positiva e che abbiano ricevuto almeno 1 linea di trattamento a base di tassani e un agente ormonale inibitore della via degli androgeni (come abiraterone, enzalutamide o darolutamide.)

Il 30.3.2022 L'AIFA ha approvato la rimborsabilità di olaparib come monoterapia nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione con mutazioni BRCA1/2 (germinale e/o somatica), in progressione dopo una precedente terapia con un nuovo agente ormonale (enzalutamide o abiraterone). Questa approvazione apre l'era della medicina di precisione anche nel tumore della prostata. Nello studio di fase III PROfound, pubblicato sul 'New England Journal of Medicine', olaparib ha più che triplicato la sopravvivenza libera da progressione radiologica, con una mediana di 9,8 mesi rispetto a 3 mesi con enzalutamide o abiraterone. Olaparib, inoltre, ha ridotto

il rischio di morte del 31%, con una sopravvivenza globale mediana di 19,1 mesi rispetto a 14,7 mesi con l'agente ormonale. E sono favorevoli anche i dati sulla qualità di vita, aspetto molto importante da considerare soprattutto nella fase metastatico.

Il test BRCA, eseguito su DNA libero circolante o su tessuto tumorale, rappresenta uno step fondamentale nella diagnosi e nella decisione del trattamento del carcinoma prostatico metastatico, come stabilito anche nelle Raccomandazioni dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Il test BRCA per la mutazione germinale dovrebbe essere praticato rigorosamente solo nei casi previsti dal PDTA Tumori eredo-familiari. Circa il 10% degli uomini presenta infatti una mutazione dei geni BRCA, consentendo di pianificare un percorso terapeutico adeguato, grazie alla disponibilità di una terapia mirata efficace e ben tollerata come olaparib.

Non esistono ad oggi studi di confronto tra trattamenti approvati, né esistono marcatori predittivi di risposta certi ed accessibili nella pratica clinica (ci sono studi in corso per valutare l'espressione di ARV7, BRCA, RB, la cui positività indicherebbe una malattia più aggressiva). I risultati dell'olaparib aprono la strada alla oncologia di precisione.

L'uso degli inibitori di parp in combinazione con nuovi agenti ormonali ha portato alla recente approvazione da parte di EMA di due combinazioni nel trattamento di prima linea per la malattia castration resistant : olaparib+ abiraterone sulla scorta dei dati dello studio PROPEL che ha mostrato un vantaggio ma solo in PFS nella popolazione non selezionata per la mutazione mentre l'altra combinazione abiraterone+ niraparib approvata da EMA sulla scorta dei dati dello studio Magnitude ha mostrato un vantaggio solo nei pazienti portatori di mutazione genetica . Per entrambe le combinazioni ad oggi esiste un programma di NPP attivo. Recentemente sono stati pubblicati i dati dello studio TALAPO2 che mostra un vantaggio per la combinazione talazoparib+ enzalutamide in una popolazione di pazienti non selezionati per la mutazione.

Al momento la scelta del farmaco si basa sulle caratteristiche della malattia, le condizioni generali del paziente e le sue comorbidità, la risposta e la tolleranza al precedente trattamento.

Il denosumab è prescrivibile per ridurre l'osteoporosi durante l'ormonoterapia (in assenza di metastasi ossee) alla dose di 60 mg ogni 6 mesi mentre alla dose di 120 mg mensile è somministrato nei pazienti CRPC con lesioni ossee; in questi ultimi pazienti possono essere utilizzati anche i bifosfonati (acido Zoledronico) solo in presenza di controindicazioni specifiche al denosumab (superiore).

## BIOLOGIA MOLECOLARE

Le linee guida AIOM 2021 nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico hanno stabilito l'importanza e l'utilità delle indagini di biologia molecolare, in termini di prognosi e predittività di risposta al trattamento.

In particolare, nei pazienti affetti da tumore prostatico resistente alle terapie ormonali è stata dimostrata l'importanza della identificazione delle varianti patogenetiche di diversi geni coinvolti nel meccanismo di DNA repair.

In prima istanza è opportuno effettuare la ricerca delle varianti patogenetiche di BRCA1/2 sul tessuto tumorale. Nel caso di variante acquisita per mutazione somatica, il paziente potrà avere accesso ad eventuale trattamento con inibitore di PARP. La presenza della variante nel tessuto tumorale suggerisce di eseguire lo studio sul sangue periferico del paziente per definire se essa è costituzionale e in tal caso proporre una consulenza oncogenetica ai familiari.

Oltre alla ricerca delle varianti a carico dei geni BRCA1/2 è fondamentale l'analisi di alterazioni che riguardano altri geni coinvolti nel meccanismo di riparazione del DNA, ovvero ATM, PALPB2, CHECK2. L'identificazione di tali varianti patogenetiche risulta fondamentale poiché predittivo di maggior sensibilità al trattamento con inibitori dell'enzima Poli (ADP-ribosio) Polimerasi (PARP), che interviene nella

riparazione del DNA danneggiato a singolo filamento. L'efficacia dei PARP inibitori come opzione terapeutica si realizza attraverso un meccanismo di "letalità sintetica" in presenza di una concomitante perdita di funzione dei meccanismi di riparazione del DNA a doppio filamento mediante ricombinazione omologa (HR).

Risulta inoltre opportuno valutare le varianti patogenetiche relative ad altri geni coinvolti nel meccanismo della crescita e sopravvivenza cellulare come AKT1, PTEN e PIK3CA per l'accesso ad altri farmaci il cui studio è attualmente in fase 3, come ad esempio gli inibitori di AKT in pazienti con alterazione di PTEN.

Le linee guida, inoltre, raccomandano il test per la valutazione della instabilità microsatellitare, poiché pazienti con elevata instabilità hanno peggior prognosi ma un potenziale beneficio all'immunoterapia. La performance del test molecolare non risiede solo sulla qualità del metodo stesso, ma dipende profondamente dalla qualità del tessuto analizzato, perciò la standardizzazione della fase istologica preanalitica è un requisito fondamentale per la successiva diagnosi molecolare.

Nei prelievi biotici mancanti di una appropriata componente tumorale, diventa inoltre fondamentale una procedura di microdissezione al fine di ottenere una popolazione neoplastica ricca e pura.

L'analisi molecolare è eseguibile con diverse tecnologie (sequenziamento di Sanger, MLPA, real time PCR e NGS).

L'NGS è in grado di identificare un vasto spettro di varianti genetiche, come sostituzioni nucleotidiche, inserzioni o delezioni, alterazione del numero di copie geniche, riarrangimenti genomici, alterazioni di espressione genica e variazioni epigenomiche. Attualmente pannelli di geni target trovano una vasta applicazione nel setting clinico poiché sono mirati alla identificazione nel DNA tumorale di varianti con un definito significato patologico.

Avendo il dato molecolare un significato diagnostico e predittivo di risposta alla terapia, il laboratorio che esegue l'analisi deve possedere una vasta esperienza nella diagnostica molecolare applicata all'oncologia e, per quanto riguarda i biomarcatori target di un trattamento farmacologico, il centro deve possedere la certificazione di qualità.

### **RT nella malattia metastatica.**

Nella fase metastatica la radioterapia può essere utilizzata a finalità palliativa antalgica su lesioni ossee dolenti o con compressione midollare, e a finalità ablativa su lesioni linfonodali, polmonari o in altre sedi in pazienti selezionati. La scelta della sede, dose totale e dose per frazione viene valutata sul singolo paziente in base ai sintomi, storia clinica ed estensione di malattia. Una condizione particolare è rappresentata dai pazienti oligometastatici nei quali un trattamento locale può essere potenzialmente curativo. Tale condizione è stata ampiamente valutata ed esaminata all'interno dell'Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia clinica (AIRO), fino alla stesura di un position paper da parte di AIRO sulla radioterapia ablativa nel tumore della prostata oligometastatico. Nell'ambito dei pazienti prostatici oligometastatici sono stati individuati e valutati quattro scenari principali per i quali l'AIRO ha espresso un consenso formale sull'uso della RT ablativa: 1) quello di un paziente oligometastatico alla diagnosi con < 3 lesioni metastatiche sincrone ossee o linfonodali extra-pelviche, in cui in alternativa alla sola ADT, può essere proposta una RT con intento radicale su primitivo e sedi di metastasi in associazione all'ADT; 2) quello di un paziente oligo-ricorrente sensibile alla castrazione, con < 3 lesioni (linfonodali o ossee) e tumore primitivo controllato, in cui in alternativa all'ADT, per differire il trattamento ormonale, può essere proposta una RT con intento ablativo sulla sede metastatica; anche questo è un trattamento da considerare sperimentale da valutare magari nei pazienti desiderosi di conservare la loro vita sessuale 3) quello di un paziente oligometastatico resistente alla castrazione, asintomatico o paucisintomatico con < 3 lesioni all'imaging metabolico, un tempo di raddoppiamento del PSA > 6 mesi e tempo di insorgenza della

resistenza alla castrazione > 12 mesi, al quale come alternativa agli ARTA per differire il trattamento sistemico, può essere offerta una RT con intento radicale sulle sedi metastatiche; o nel caso di un paziente candidato a ricevere ADT+ARTA, può essere offerta una RT con intento radicale sulle sedi metastatiche insieme al trattamento sistemico; 4) quello di un paziente oligometastatico resistente alla castrazione in trattamento con ARTA da almeno 6 mesi con < 2 lesioni in oligoprogressione, al quale può essere proposta una RT con intento radicale in alternativa alla modifica del trattamento sistemico in corso.

Programma di controlli per pazienti con neoplasia prostatica metastatica

Il follow-up è sicuramente personalizzato nel senso che la frequenza delle visite e degli esami in corso di trattamento varia in relazione alle condizioni del paziente, gravità del dolore e di altri sintomi, malattie concomitanti, andamento del PSA e delle lesioni valutabili radiologicamente

(fig 6). I farmaci ormonali e chemioterapici possono manifestare effetti indesiderati diversi in relazione al loro meccanismo d'azione e la loro intensità può variare molto in ciascun paziente in base all'età, condizioni generali e malattie concomitanti.

Il trattamento di scelta (tipo di farmaci, dosaggi e intervalli fra le somministrazioni) ed eventuali trattamenti aggiuntivi (uso bifosfonati, denosumab, vertebroplastica, etc.) sono fortemente condizionati da svariati fattori clinici quali le condizioni generali del paziente e autonomia funzionale, la presenza di comorbidità (soprattutto cardiovascolari e renali), la presenza o meno di sintomi legati alla malattia, la risposta ai trattamenti precedenti

**Tabella 6. Programma di controlli per la malattia avanzata**

<b>CATEGORIE</b>	<b>VALUTAZIONI PRINCIPALI</b>	<b>VALUTAZIONI AGGIUNTIVE</b>
Recidiva biochimica trattata con terapia endocrina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Visita +PSA ogni 2-3 mesi</li> <li>- Scintigrafia ossea ogni 12 mesi o se incremento del PSA</li> <li>- TC torace-addome pelvi ogni 12 mesi o se incremento del PSA</li> <li>- PET PSMA in casi selezionati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 12 mesi</li> <li>- Visita cardiologica ogni 12 mesi o in base all'evoluzione clinica</li> </ul>
Malattia metastatica in terapia endocrina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Visita + PSA + esami ematochimici ogni 4- 6 mesi</li> <li>- Scintigrafia ossea ogni 6-12 mesi o in base ad andamento del PSA e alla clinica</li> <li>- TC torace-addome pelvi ogni 6-12 mesi o in base all'andamento del PSA e alla clinica</li> <li>- PET PSMA in casi selezionati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 12 mesi</li> <li>-Visita cardiologica ogni 12 mesi o in base all'evoluzione clinica</li> </ul>
Malattia metastatica in terapia con Chemioterapia/ormonoterapia di nuova generazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Visita +PSA + esami ematochimici ogni ciclo</li> <li>- Scintigrafia ossea ogni 6 mesi o in base ad andamento del PSA e alla clinica</li> <li>- TC torace-addome pelvi ogni 4-6 mesi o in base all'andamento del PSA e alla clinica</li> <li>- PET PSMA in casi selezionati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 12 mesi</li> <li>-Visita odontoiatrica se in terapia con bifosfonati o denosumab basale o in base all'evoluzione clinica</li> <li>- Visita cardiologica ogni 12 mesi o in base all'evoluzione clinica</li> </ul>

### Programma di riabilitazione e recupero della sessualità

L'intervento di prostatectomia radicale può determinare complicanze intraoperatorie, postoperatorie

Precoci e tardive: l'impotenza sessuale, incontinenza urinaria, la stenosi uretrale ed il linfocele ne sono un esempio. Anche la terapia ormonale, spesso somministrata per diversi anni può determinare impotenza sessuale con conseguenze psicologiche per il paziente. È opportuno strutturare nel GOM un percorso di riabilitazione e psicologico per i pazienti.

### CURE PALLIATIVE

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente

È opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore ed palliativista, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < 6 mesi

Quando la malattia è in fase terminale il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando attraverso il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative Domiciliari, per la presa in carico con programmi di assistenza domiciliare.

### FOLLOW UP

Qualora la malattia fosse suscettibile di trattamento chirurgico radicale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, il paziente rientrerà in un adeguato percorso di follow-up clinico-strumentale dedicato per i successivi 10 anni, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza. In caso di recidiva il paziente sarà opportunamente rivalutato dal GOM al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico.

I pazienti che vanno incontro a un trattamento esclusivo (chirurgia o radioterapia) in associazione o meno a trattamento endocrino adiuvante, vengono monitorati con dosaggio del PSA e visita urologica a cadenza semestrale (eccetto il primo controllo del PSA dopo chirurgia che deve essere dosato dopo 4-6 settimane (figura 7)).

Solo in caso di aumento del PSA o di comparsa di dolori ossei o altri sintomi sospetti, si eseguiranno esami strumentali quali RM pelvi o TC addome per studiare gli organi addominali assieme alla Scintigrafia ossea, volti a valutare la presenza ed estensione di malattia locale o metastatica.

Come indagini di secondo livello, la PET/TC con Colina viene diffusamente utilizzata, sebbene vada sempre preferita la PET PSMA, specie per valori PSA sotto 1 ng/ml.

Nei pazienti che eseguono RT sulla prostata, il PSA scende lentamente dopo il trattamento raggiungendo il valore più basso anche ad un anno dal trattamento stesso. Tale valore di nadir verrà

## PDTA TUMORI PROSTATA PDTA AZ 001

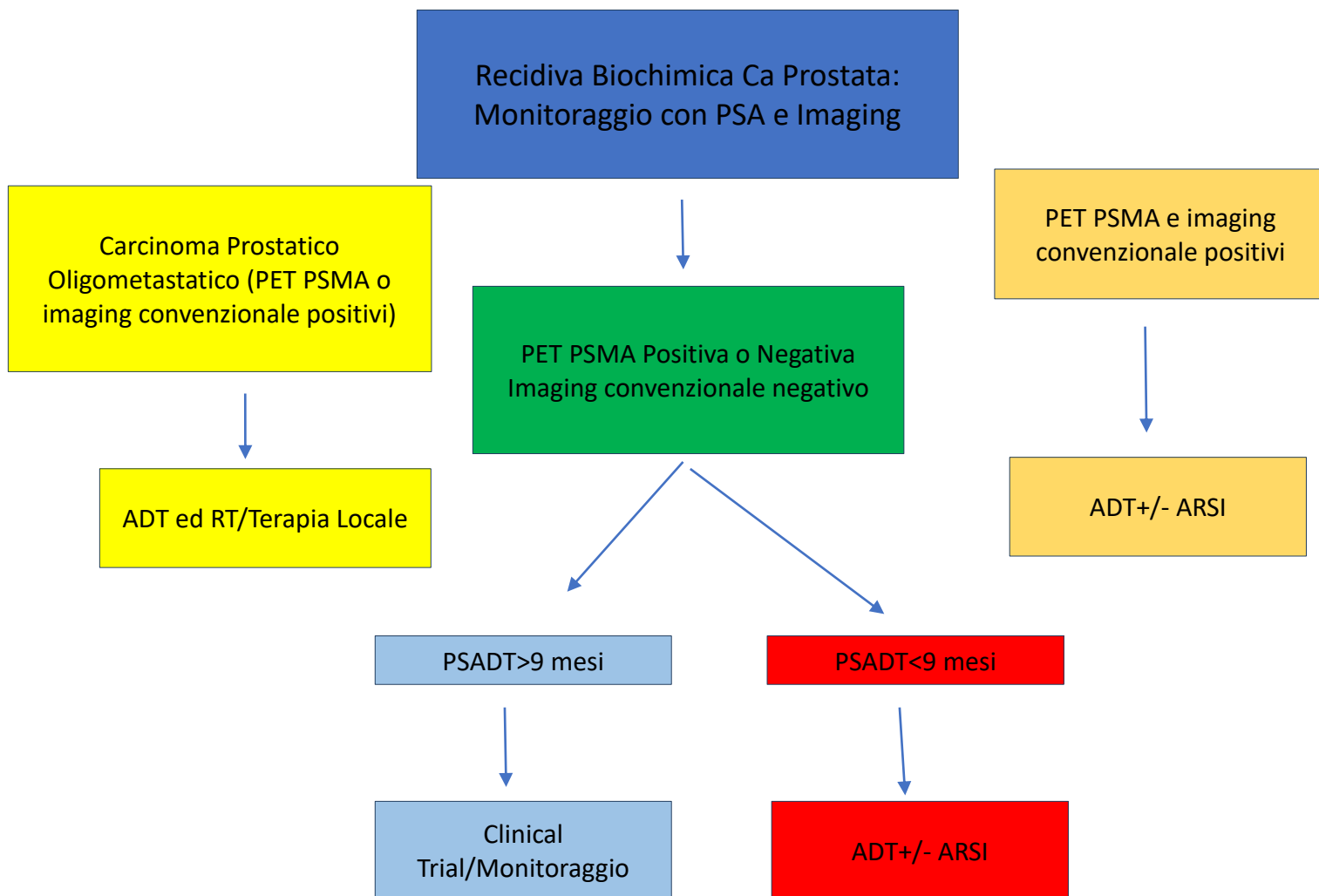
tenuto come riferimento per le misurazioni successive del marcatore. A pazienti con disturbi della funzione erettile, oltre alla visita urologica può essere offerta visita andrologica. Nei pazienti in trattamento con LH-RH analogo adiuvante, viene consigliata una densitometria ossea ogni 18-24 mesi ed eventuale somministrazione di farmaci per l'osteoporosi.

Tabella 7 . Programma di controlli per pazienti con neoplasia prostatica pregressa localizzata o localmente avanzata

CATEGORIE	VALUTAZIONI PRINCIPALI	VALUTAZIONI AGGIUNTIVE
Malattia localizzata trattata con chirurgia o RT con intento guaritivo	Visita + <b>PSA q 3 mesi</b>	Visita andrologica se deficit funzione erettile
Malattia localizzata trattata con chirurgia o RT con intento guaritivo + ADT	Visita + <b>PSA q 2 -3 mesi</b>	- Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 12 mesi - Densitometria ossea ogni 24 mesi per controllo osteoporosi



**Figura 7 La recidiva biochimica nel paziente con carcinoma prostatico: approccio multimodale**



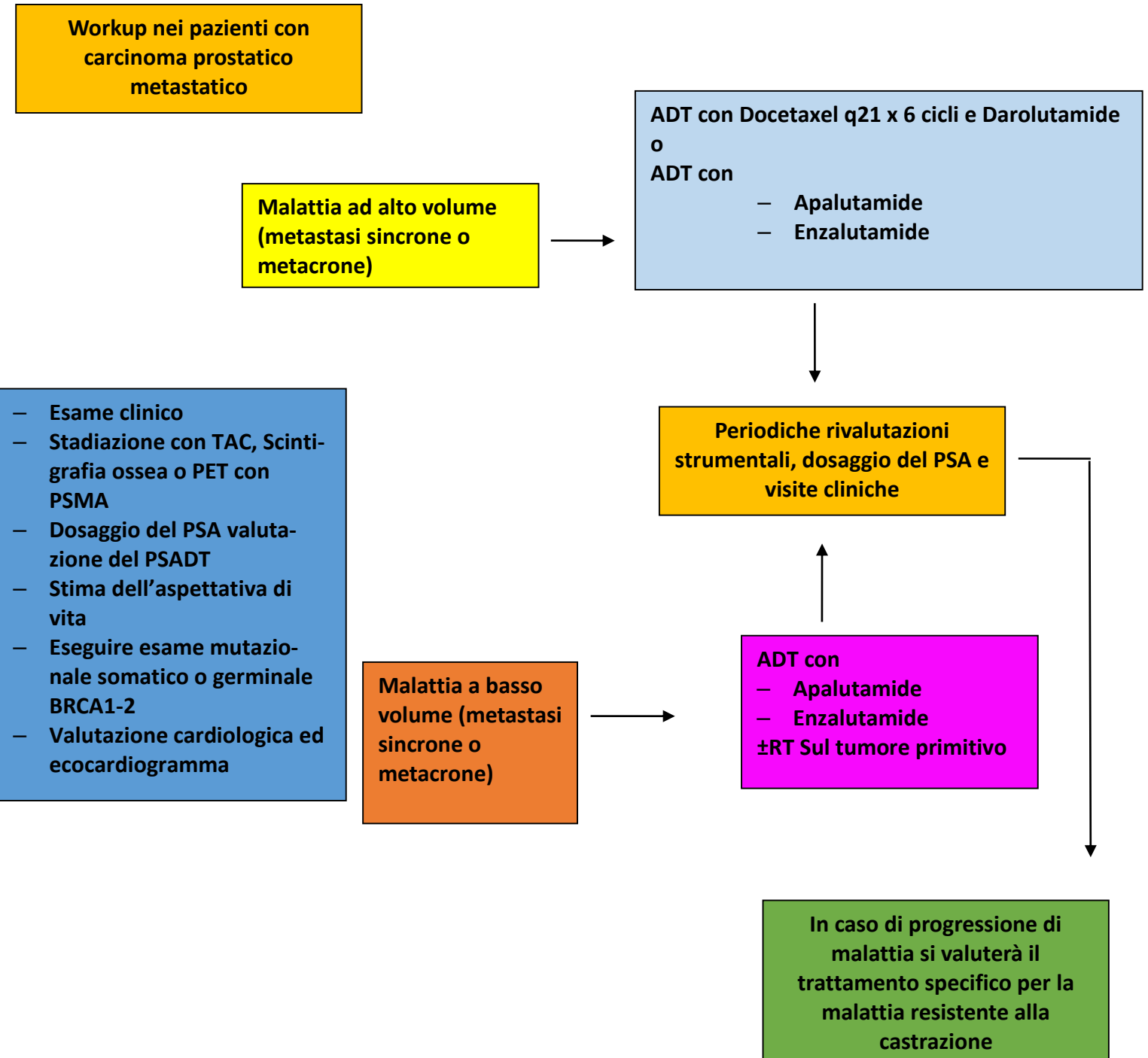
**Definizioni:**

Recidiva Biochimica dopo chirurgia più comunemente accettata prevede, come cut-off, il valore di 0.2 ng/mL e almeno due determinazioni successive con valori in incremento<sup>1</sup>. Per i pazienti radiotrattati, la definizione utilizzata è quella definita di "Phoenix" che prevede che il valore del PSA indicativo di recidiva biochimica sia ogni valore  $\geq 2$  ng/ml rispetto al nadir post-radioterapia.

Carcinoma della prostata oligometastatico è la presenza di 3 o meno metastasi sincrone (coinvolgenti osso e/o linfonodi)

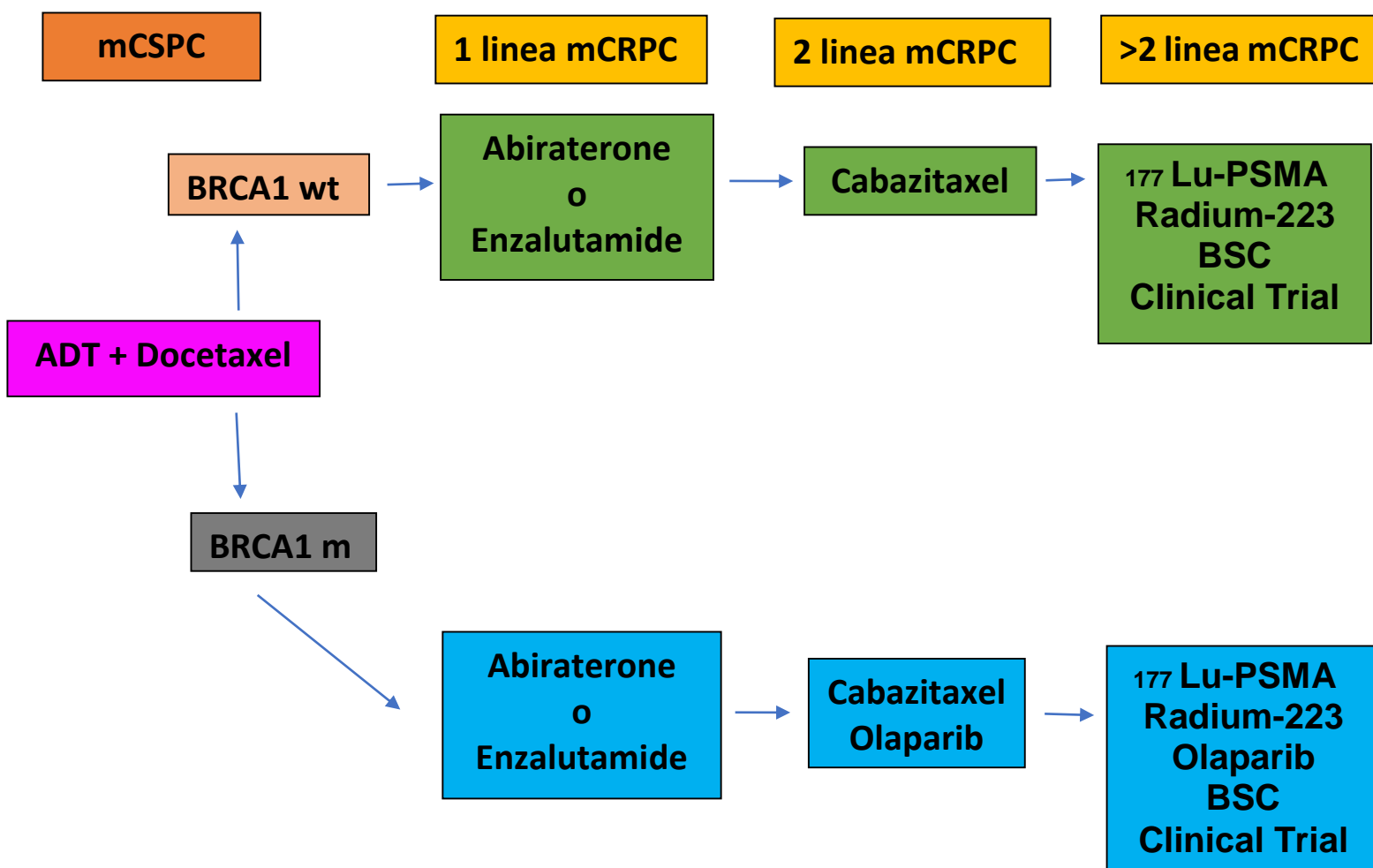


**Figura 8 Terapia sistemica nel paziente con carcinoma prostatico M1 ormone naive (mCSPC)**



**Figura 9 Terapia sistemica nel paziente con carcinoma prostatico M1 resistente alla castrazione (mCRPC)**

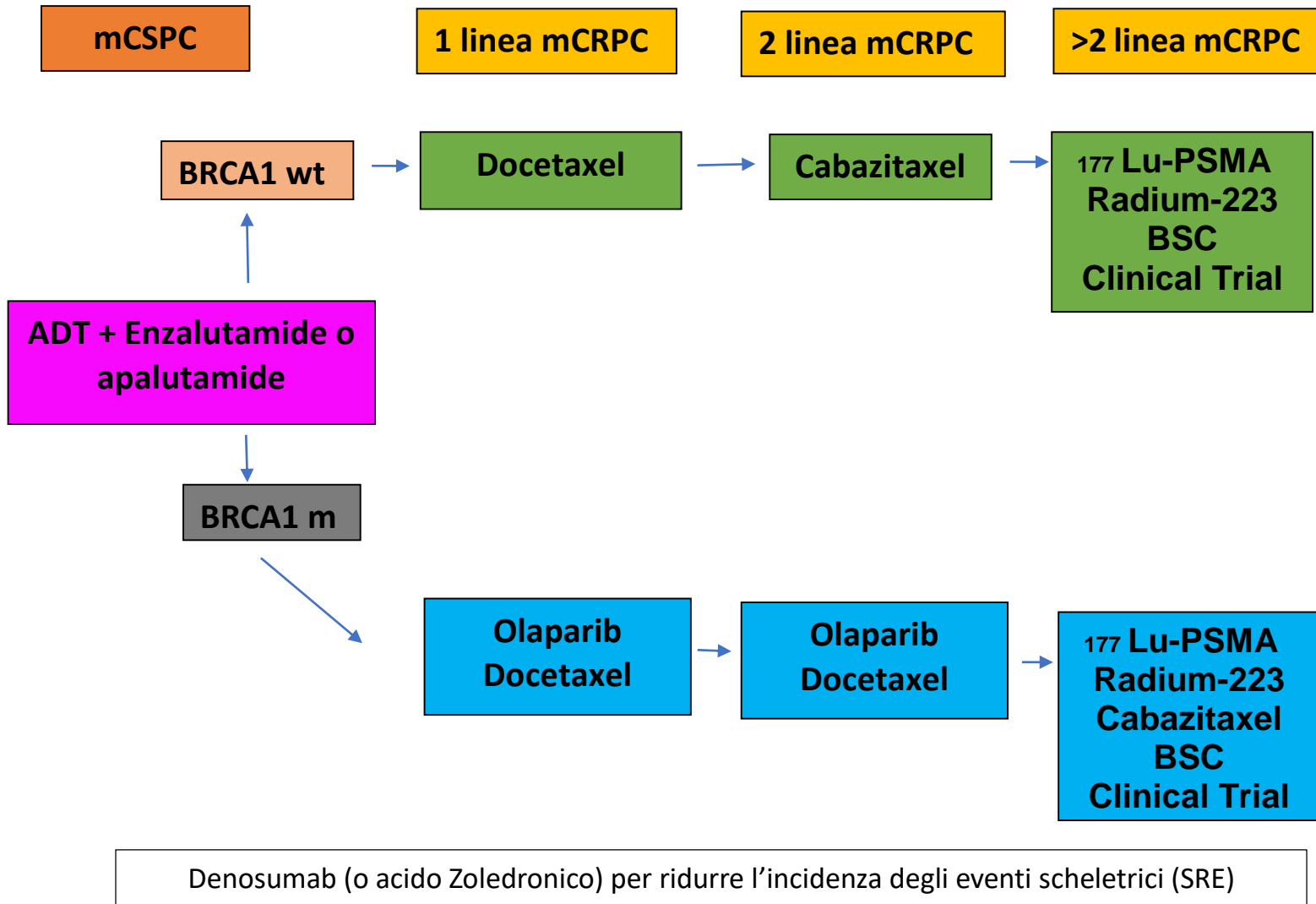
**Scenario 1: Trattamento con docetaxel nella fase ormone naiva (mCSPC)**



Denosumab (o acido Zoledronico) per ridurre l'incidenza degli eventi scheletrici (SRE)

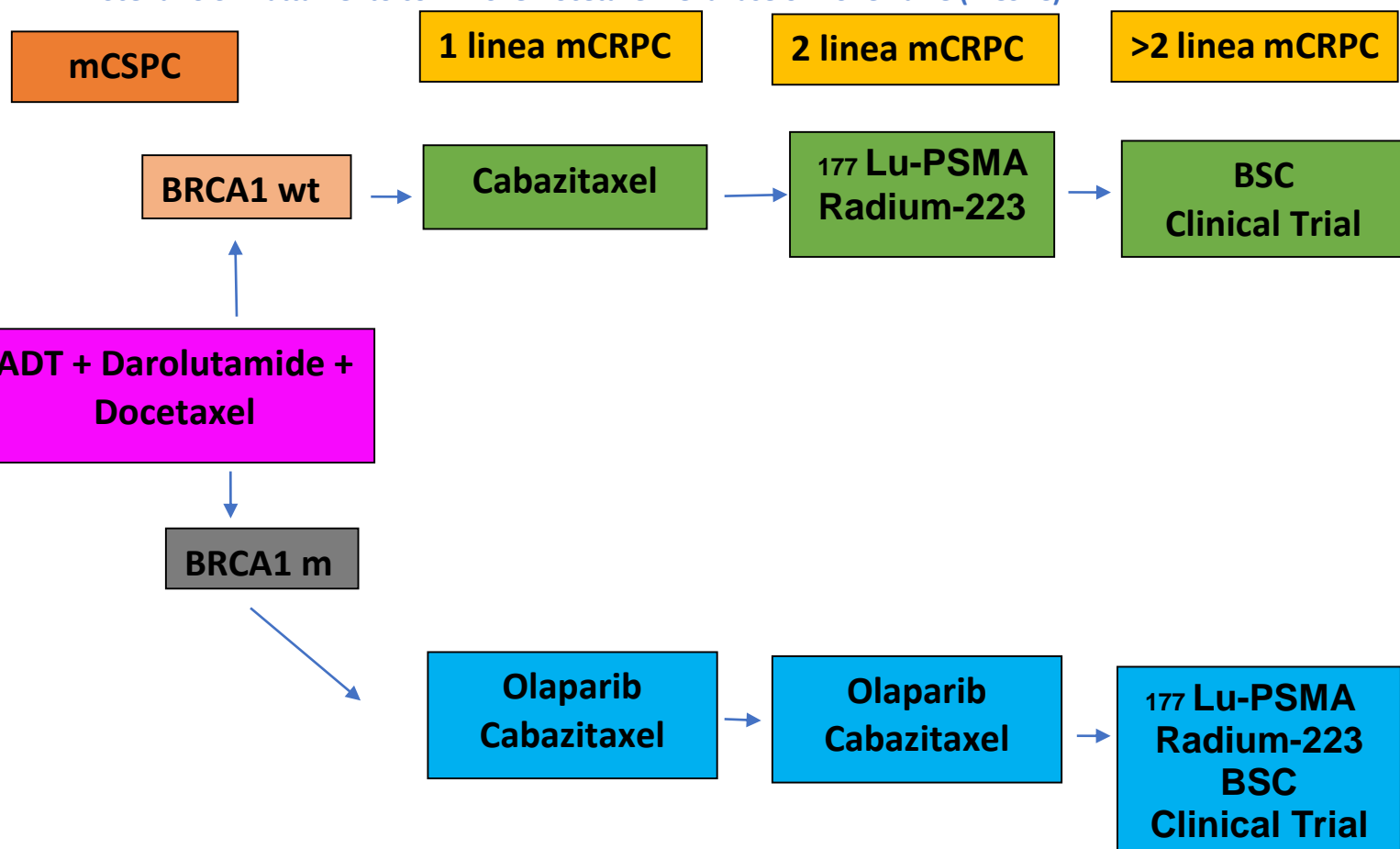
**Figura 10** Terapia sistemica nel paziente con carcinoma prostatico M1 resistente alla castrazione (mCRPC)

**Scenario 2: Trattamento con ARSI nella fase ormone naïve (mCSPC)**



**Figura 11 Terapia sistemica nel paziente con carcinoma prostatico M1 resistente alla castrazione (mCRPC)**

**Scenario 3: Trattamento con ARSI e Docetaxel nella fase ormone naiva (mCSPC)**



Denosumab (o acido Zoledronico) per ridurre l'incidenza degli eventi scheletrici (SRE)

## Procedura generale di funzionamento dei GOM

### Le attività del GOM

Le attività del GOM si basano sul principio della multidisciplinarietà ovvero quella di prevedere fin dall'inizio del percorso assistenziale il coinvolgimento di tutte le figure professionali competenti per quella patologia. In tal modo è possibile attuare una piena sinergia tra gli operatori, volta a definire in modo coordinato ed in un tempo unico il percorso ottimale per ogni singolo paziente.

I casi vengono discussi dai gruppi multidisciplinari in maniera sistematica e calendarizzata, al fine di delineare la miglior strategia terapeutica e le fasi della sua attuazione, alla luce dei Percorsi Diagnostico Terapeutici e Assistenziali (PDTA) più aggiornati a livello regionale.

I pazienti che vengono discussi sono coloro che hanno una neoplasia con prima diagnosi, o prima recidiva, o con sospetto diagnostico o che necessitano di ulteriori valutazioni nel corso dell'iter terapeutico.

I GOM creano percorsi dedicati per i pazienti GOM che necessitano di valutazione diagnostica al fine di scegliere in breve tempo la miglior indicazione diagnostica-terapeutica.

### Percorso diagnostico GOM

Alcuni centri sardi (es. ARNAS Brotzu, centro "Hub") hanno attivato un percorso GOM strettamente connesso con il CAS, con slot diagnostici dedicati.

Il CAS dell'ASL Sulcis (centro "Spoke") usufruirebbe degli slot diagnostici dedicati per quelle discipline (es. radioterapia o medicina nucleare) non presenti all'interno dei presidi di riferimento. Inoltre è prevista una stretta rete di collaborazione tra Centri Oncologici che, attraverso la connessione interaziendale tra CAS e GOM, permette una presa in carico condivisa del paziente affetto da neoplasia prostatica, permettendo così di eseguire nel migliore dei modi l'iter diagnostico e terapeutico multidisciplinare.

### Primo contatto con il paziente

Come definito in tutti i PDTA regionali, nel sospetto clinico di neoplasia prostatica, i pazienti afferranno al CAS aziendale perché indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o da altro specialista. Il CAS aziendale provvederà a inviare al GOM il paziente. Dopo valutazione GOM verrà programmato l'iter diagnostico terapeutico più appropriato. I pazienti con neoplasia prostatica accertata presso altri centri verranno presi in carico attraverso il CAS aziendale ed indirizzati al GOM.

### Presa in carico del paziente

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti

Il case manager del CAS prenota la visita ed avvisa il paziente. Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla segnalazione.

E' cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alle caratteristiche della neoplasia ed alla stadiazione.

### **La riunione multidisciplinare**

La riunione multidisciplinare del GOM avviene in maniera sistematica (una volta a settimana o ogni quindici giorni) e calendarizzata (sempre la stessa ora e giorno della settimana). Il GOM può svolgersi in presenza o in modalità telematica

### **Comunicazione al paziente**

La comunicazione al paziente ha un ruolo fondamentale. Il case manager avvisa e spiega le modalità per le visite e gli eventuali esami diagnostici richiesti dal GOM, informa il paziente della data visita post-GOM e comunica con il medico l'indicazione diagnostica-terapeutica data dal GOM.

### **Verballi**

Il referto del GOM è un documento che attesta dopo la valutazione del gruppo multidisciplinare la indicazione diagnostico-terapeutica proposta. Il verbale è composto dall'anagrafica, patologie concomitanti, terapie in corso ed anamnesi oncologica del paziente compilati dal case-manager o dal medico proponente. Durante il GOM vengono inclusi nel referto le valutazioni diagnostiche, l'indicazione e il programma. Una volta completato il referto con l'effettiva indicazione terapeutica, viene stampato e firmato dai membri che hanno discusso il caso (o per centri che effettuano riunioni telematiche viene stampato e firmato dal coordinatore del GOM e dal case-manager).

