



Percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali Adenocarcinoma della Prostata

ALLEGATO B)**Gruppo di lavoro per definizione PDTA della neoplasia della prostata**

Coordinatore Sergio Bracarda
Segreteria Scientifica Simona Borghesi

Gruppo di Lavoro	Nominativo	Qualifica professionale
EPIDEMIOLOGIA E SCREENING	Masala Giovanna Caldarella Adele Gorini Giuseppe	ISPRO Epidemiologia Clinica
BIOPSIA (Urologi, Radiologi RM, Patologi)	Pomara Giorgio Tognetti Rosaria Girardi Lucia Roberta Tessa Carlo Dedola Giovanni Luca Tornaboni Daniela Raspollini Maria Rosaria	Urologia Radiologia Anatomia patologica
STAGING (Radiologi, Medici Nucleari); comprese classi di rischio secondo EAU per indicazioni all'effettuazione o meno di esami diagnostici e valutazione multidisciplinare	Dedola Giovanni Luca Baldoncini Alfonso Paolo Bertelli Mazzucca Nicola Coppola Angela Vaggelli Luca	radiologia Medicina nucleare
TERAPIA		
Classi di rischio per scelte terapeutiche; più discussione TMD per indicazioni,	Pomara Giorgio	Urologia
Sorveglianza attiva:	Lapini Alberto Pomara Giorgio Sessa Francesco	Urologia Urologia Urologia
Prostatectomia radicale (cut-off minimo x Centro). Riabilitazione	Lapini Alberto Pomara Giorgio De Angelis Michele Fiaschi Elena Pizzuti Valerio Nucciotti Roberto Francesca Francesco	Urologia Urologia Urologia Urologia Urologia Urologia Urologia

ALLEGATO B)

Radioterapia radicale (Tecnica e dotazione tecnologica minima, Cut-Off minimo x Centro; Brachiterapia)	Francolini Giulio Bosio Manrico Mignogna Marcello Panichi Marco Borghesi Simona Livi Lorenzo Paiar Fabiola	Radioterapia Radioterapia Radioterapia
TMD di presa in carico e post-trattamento (compresa recidiva biochimica, HSPC e CRPC)	Lapini Alberto Francolini Giulio Baldazzi Valentina	Urologia Radioterapia
Malattia avanzata (cut-off minimo x Centro per Oncologi Medici)	Baldazzi Valentina Zafarana Elena Di Leonardo Greta Doni Laura Galli Luca Ierardi Alessandro Borghesi Simona Bosio Manrico Coppola Angela Baldoncini Alfonso Mencarelli Maria Antonietta	Oncologia medica Radioterapia
Simultaneous Care	Di Leonardo Greta	

La versione 2021 è stata rivista da :

**Alberto Lapini
Valentina Baldazzi
Giulio Francolini
Francesco Sessa
Adele Caldarella**

EPIDEMIOLOGIA

In Toscana il tumore della prostata è la neoplasia più frequente fra gli uomini, dopo i carcinomi della cute. Secondo i dati del Registro Tumori della Regione Toscana nel periodo 2013-2015 sono stati diagnosticati ogni anno in media 2269 nuovi casi di tumore della prostata, pari al 17% del totale di tutte le diagnosi tumorali maschili.

Regione Toscana-Uomini

	0-49 anni	50-69 anni	70+ anni	Totale
1°	melanoma (14%)	prostata (20%)	prostata (17%)	prostata (17%)
2°	testicolo (10%)	polmone (14%)	polmone (17%)	polmone (15%)
3°	tiroide (9%)	colonretto (12%)	colonretto (14%)	colonretto (13%)

Tab1: Primi tre tumori per frequenza e fasce di età, Toscana 2013-2015

Gran parte delle nuove diagnosi di tumore della prostata in Toscana riguardano uomini in età 50-69 (20% di tutte le diagnosi tumorali in questa fascia di età) e 70+anni (17% del totale).

		Regione Toscana	AV Centro	AV Nord Ovest	AV Sud Est
Tutte le età	Tutti i tumori	13,137	5,584	4,537	3,015
	Prostata	2,269	1,068	669	531
00 – 49 anni	Tutti i tumori	1,000	424	369	207
	Prostata	12	5	3	3
50-69 anni	Tutti i tumori	4,684	2,007	1,617	1,062
	Prostata	944	450	263	230
70+ anni	Tutti i tumori	7,450	3,153	2,550	1,746
	Prostata	1,312	612	403	297

Tab2. Tumore della prostata e tutti i tumori maschili (esclusi carcinomi cutanei) per Area Vasta e fasce di età, numero medio annuo, Toscana 2013-2015

L'incidenza del tumore della prostata ha mostrato negli anni, in concomitanza con la diffusione del PSA, una crescita notevole che ha portato i tassi prima a raddoppiare e poi, agli inizi degli anni 2000, a mostrare una tendenza alla stabilità seguita successivamente da una forte diminuzione dell'incidenza documentata fino alla metà dello scorso decennio in USA e recentemente evidenziata anche dai dati italiani ("I numeri del cancro 2019").

Nel 2016 in Toscana sono stati osservati 504 decessi per tumore della prostata (dati ISTAT, "I numeri del cancro 2019"), con un trend di mortalità in lieve ma costante riduzione.

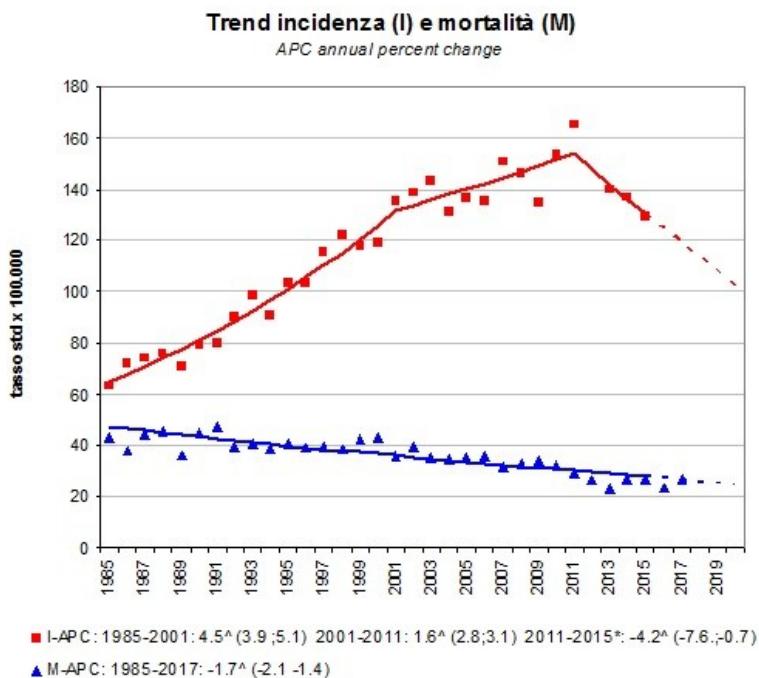


Fig. 1 *Incidenza e mortalità tumore della prostata, Firenze e Prato 1985-2015*. Tassi standardizzati per età (popolazione standard: Europa 2013, *2012 stima)*

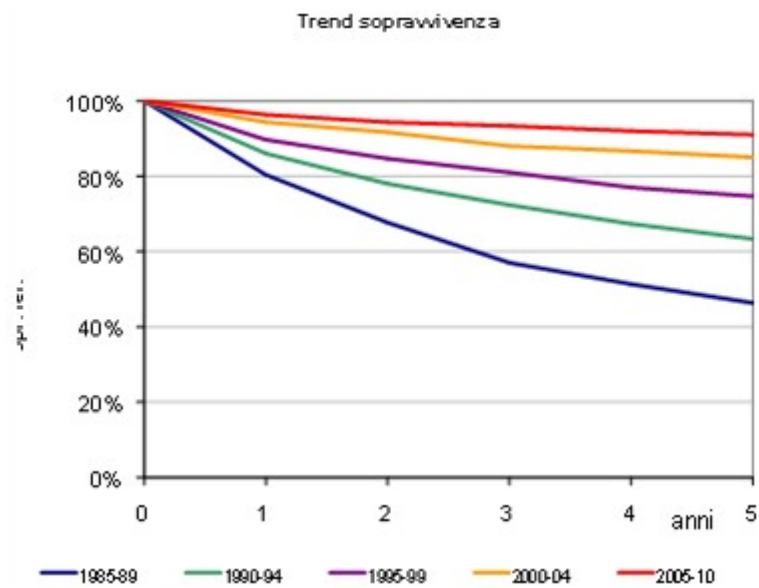


Fig 2 *Tumore della prostata, Firenze e Prato 1985-2010. Sopravvivenza relativa dopo 5 anni dalla diagnosi*

APC: annual percent change

Le stime di incidenza indicano che per il 2020 sono attesi circa 2400 nuovi casi annui di tumore prostatico. Nello stesso periodo, per quanto riguarda la prevalenza, si stima che siano presenti circa 24000 uomini che hanno affrontato, in un momento della loro vita, una diagnosi di tumore della prostata. La sopravvivenza relativa a 5 anni, che si attesta attualmente attorno al 90%, ha evidenziato nel corso del tempo notevoli miglioramenti.

SCREENING E DIAGNOSI PRECOCE

Le linee guida dell'Istituto Toscano Tumori del 2015 affrontano in dettaglio il problema dello screening mediante PSA e dei problemi connessi ai rischi di sovradiagnosi che l'uso di tale test innesca. Le conclusioni sono le seguenti:

Screening di popolazione: nonostante le evidenze di efficacia, l'organizzazione di programmi di screening di popolazione è sconsigliata per l'attuale rapporto tra benefici e possibili (rilevanti) effetti negativi. Sia sul piano della sovradiagnosi che del sovratratamento. Nessuna Società Scientifica Italiana raccomanda tale screening.

Test del PSA su singoli individui: nonostante la recente evidenza di efficacia, l'uso individuale del PSA ai fini di prevenzione non è raccomandato, sempre per l'attuale rapporto tra benefici ed effetti negativi. Il soggetto che voglia comunque sottoporsi a dosaggio del PSA a fini preventivi (cioè in assenza di sintomi potenzialmente indicatori di carcinoma prostatico) dovrà essere perciò adeguatamente informato sia dei possibili benefici, che dei danni che potrebbero conseguire a tale dosaggio. Il test del PSA a scopo preventivo non è, in ogni caso, raccomandato al di sopra dei 70 anni per la mancanza di evidenze di efficacia in tale fascia di età. Nota: tutto quanto sopra riguarda soggetti asintomatici. Per contro, in pazienti sintomatici, il test del PSA resta un valido strumento diagnostico e prognostico.

Tali raccomandazioni rimangono valide anche considerando l'aggiornamento delle evidenze disponibili. Nel corso del 2017-2018 è uscito un lavoro congiunto dei ricercatori degli Studi PLCO e di ERSPC che "riconcilia" i risultati dei due studi. Tale lavoro conferma che la diagnosi precoce con PSA è capace di ridurre la mortalità per carcinoma della prostata anche se avviene a costo di effetti negativi importanti, in particolare sovradiagnosi.

Nel corso degli ultimi anni le raccomandazioni della più accreditata Agenzia Governativa Statunitense contro l'uso indiscriminato del PSA hanno fortemente influenzato i comportamenti dei cittadini Statunitensi. Questo ha portato a una riduzione dell'incidenza di carcinoma della prostata, molto marcata, a livelli pre inizio del PSA. Nel 2018 L'USPTF ha ulteriormente rivisto le sue raccomandazioni mettendo al livello C l'uso del PSA fra 55 e 69 anni di età *[for men aged 55 to 69 years, the decision to undergo periodic prostate-specific antigen (PSA)-based screening for prostate cancer should be an individual one. Before deciding whether to be screened, men should have an opportunity to discuss the potential benefits and harms of screening with their clinician and to incorporate their values and preferences in the decision]* e a livello D sopra tale età *[The USPSTF recommends against PSA-based screening for prostate cancer in men age 70 years and older]*. Come si può vedere le Raccomandazione dell'USPTF del 2018 sono molto simili alle raccomandazioni ITT del 2015 e ne confermano la validità.

BIOPSIA PROSTATICA

Viene eseguita sotto guida ecografica trans-rettale (TRUS). Il numero minimo di prelievi raccomandati è pari a 12 (più altri 2 eventuali a livello dell'adenoma prostatico). Vanno effettuati 6 prelievi per lato, campionando prevalentemente la zona periferica e laterale.

ALLEGATO B)

L'operatore può scegliere di aggiungere altri prelievi biotecnici nel caso di aree sospette evidenziate all'ecografia, all'esplorazione rettale o alla RM (importante in particolare in caso di seconda biopsia e da effettuare, quando possibile, con tecnica di imaging fusion, per poter poi identificare sotto guida ecografica le aree sospette. I prelievi possono essere effettuati per via trans-rettale o trans-perineale.

Requisiti minimi diagnostici per l'esame istopatologico delle biopsie prostatiche

- Numero dei prelievi
- Sede dei singoli prelievi
- Dimensioni dei frustoli (lunghezza espressa in mm)
- Istotipo (WHO. 2016)
- Gleason score (WHO.2016)
- Grade group (WHO 2016)
- Numero di frustoli positivi per neoplasia/numero totale e sede
- Estensione della neoplasia (espressa in % e/o in mm)
- Invasione perineurale, linfovascolare ed extraprostatica
- Lesioni associate: carcinoma intraduttale, HGPIN (focale, multiplo), ASAP, PINATYP, infiammazione ed atrofia.

Immunofenotipizzazione in specifici scenari diagnostici (cancro minimo, simulatori di malignità): citoqueratina ad alto peso molecolare: 34BE12, P63, *alpha-methylacyl coenzyme A racemase*: AMACR.

Nei **campioni da prostatectomia radicale** gli elementi essenziali del referto in aggiunta ai precedenti sono:

- Sede dell'estensione della malattia (apice, base, lateralità, stromi extra-prostatici, vescichette seminali, margine chirurgico e linfonodi)
- In caso di positività del margine chirurgico indicare se il coinvolgimento del margine è focale o esteso e il Gleason score della neoplasia che coinvolge il margine
- Stadio patologico della malattia secondo AJCC 2017.

IMAGING (FASE DIAGNOSTICA INIZIALE)

L'imaging in fase diagnostica si avvale della ecografia transrettale e della Risonanza Magnetica (RM). L'ecografia transrettale trova indicazione come guida alla biopsia. La RM si propone come la migliore metodica di imaging per l'identificazione del tumore (biopsie prostatiche mirate) e per la definizione della sua estensione locale.

La RM della prostata deve essere eseguita secondo la tecnica "multiparametrica" (RMmp seguendo le indicazioni fornite dalle più recenti linee guida (PI-RADS v2), che prevedono necessariamente l'acquisizione di almeno tre sequenze:

-Sequenze T2 dipendenti.; Sequenze in Diffusione (Diffusion Weighted Imaging – DWI; -Sequenze dinamiche con somministrazione di mezzo di contrasto (Dynamic contrast-enhanced imaging-DCE).

ALLEGATO B)

La RMmp essere eseguita con apparecchiature da 1,5 Tesla o da 3 Tesla. A discrezione del medico radiologo che esegue l'esame, l'indagine di RM può richiedere o meno l'utilizzo della bobina endorettale, a seconda del contesto clinico e dell'apparecchiatura a disposizione.

Il PI-RADS v 2.1 prevede l'utilizzo di una scala di valutazione in 5 punti che esprime il rischio che la lesione evidenziata sia un tumore prostatico clinicamente significativo (PI-RADS 1 = rischio molto basso; PI-RADS 2 = rischio basso; PI-RADS 3 = rischio intermedio/indeterminato; PI-RADS 4 = rischio alto; PI-RADS 5 = rischio molto alto). Dal momento che il PI-RADS fornisce una diagnosi di probabilità basata solo sulle caratteristiche di imaging, i dati della RMmp vanno sempre correlati con quelli clinici e di laboratorio.

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

FOLLOW-UP Diagnostico:

Casi negativi: controllo a circa 12 mesi con PSA e visita urologica. Se il valore del PSA e/o l'esplorazione rettale confermano il sospetto clinico di neoplasia, andrebbe eseguita una RM multiparametrica con perfusione (RM dell'addome inferiore con mdc), in caso seguita da re-biopsia "di saturazione" (almeno 24 prelievi).

Riscontro di lesioni preneoplastiche o ASAP: Atypical Small Acinar Proliferation: in caso di riscontro biotico di tali alterazioni potrebbe essere indicata RM e nuova biopsia (preferibilmente "di saturazione") entro 6 mesi dalla precedente. Se negativa, visita urologica entro 12 mesi con PSA, eventuale RM.

STADIAZIONE

Nei casi appartenenti alle classi di rischio intermedio sfavorevole /alto è consigliato effettuare TC Torace-Addome con MDC e scintigrafia ossea. In alternativa alla TC può essere effettuata una RM addome in toto con MDC. In caso di imaging standard negativo ma con dubbio clinico si può ricorrere alla PET/CT con colina o PSMA.

VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM)

Il Team MultiDisciplinare (TMD) è composto da un insieme di specialisti, con composizione variabile in base alle caratteristiche di ogni singola patologia oncologica. L'approccio del TMD alla cura è guidato dalla volontà di condividere decisioni cliniche basate sull'evidenza, e di coordinarsi per la presa in carico del paziente in tutte le varie fasi del percorso di cura.

Il beneficio dell'approccio multidisciplinare è particolarmente importante nel carcinoma della prostata, ove opzioni di cura e bisogni del paziente (fisici, funzionali, psicologici, sociali) sono molteplici, in ogni fase della malattia, dalla diagnosi alla eventuale fase avanzata. Le prime esperienze di *Gruppi Oncologici Multidisciplinari* (GOM) e di *Prostate Cancer Unit* (PCU) hanno dimostrato, come tale approccio porti ad una miglior qualità di cura, diminuzione della non-appropriatezza e maggior aderenza a linee guida, come già visto a suo tempo con le esperienze delle *Breast Cancer Unit* (BCU).

ALLEGATO B)

Il vantaggio dell'approccio multidisciplinare è riconosciuto dagli specialisti delle varie branche che concorrono alla cura del paziente con tumore della prostata; questo approccio si è inoltre dimostrato anche in grado di migliorare la soddisfazione dei pazienti.

E' nel corso dell'incontro multidisciplinare che avviene la valutazione collegiale della diagnosi e della strategia terapeutica con indicazioni a sorveglianza attiva o approccio chirurgico, radioterapico o medico; approcci riabilitativi, cure simultanee e follow-up.

Le principali linee guida pongono dei vincoli al numero minimo di pazienti/anno presi in carico dal Team e del tempo dedicato dai singoli professionisti che fanno parte del TMD, a garanzia della qualità finale delle decisioni prese. E' quindi auspicabile che in tutti i dipartimenti oncologici delle AOU e USL Toscane venga costituito un gruppo multidisciplinare di uro-oncologia.

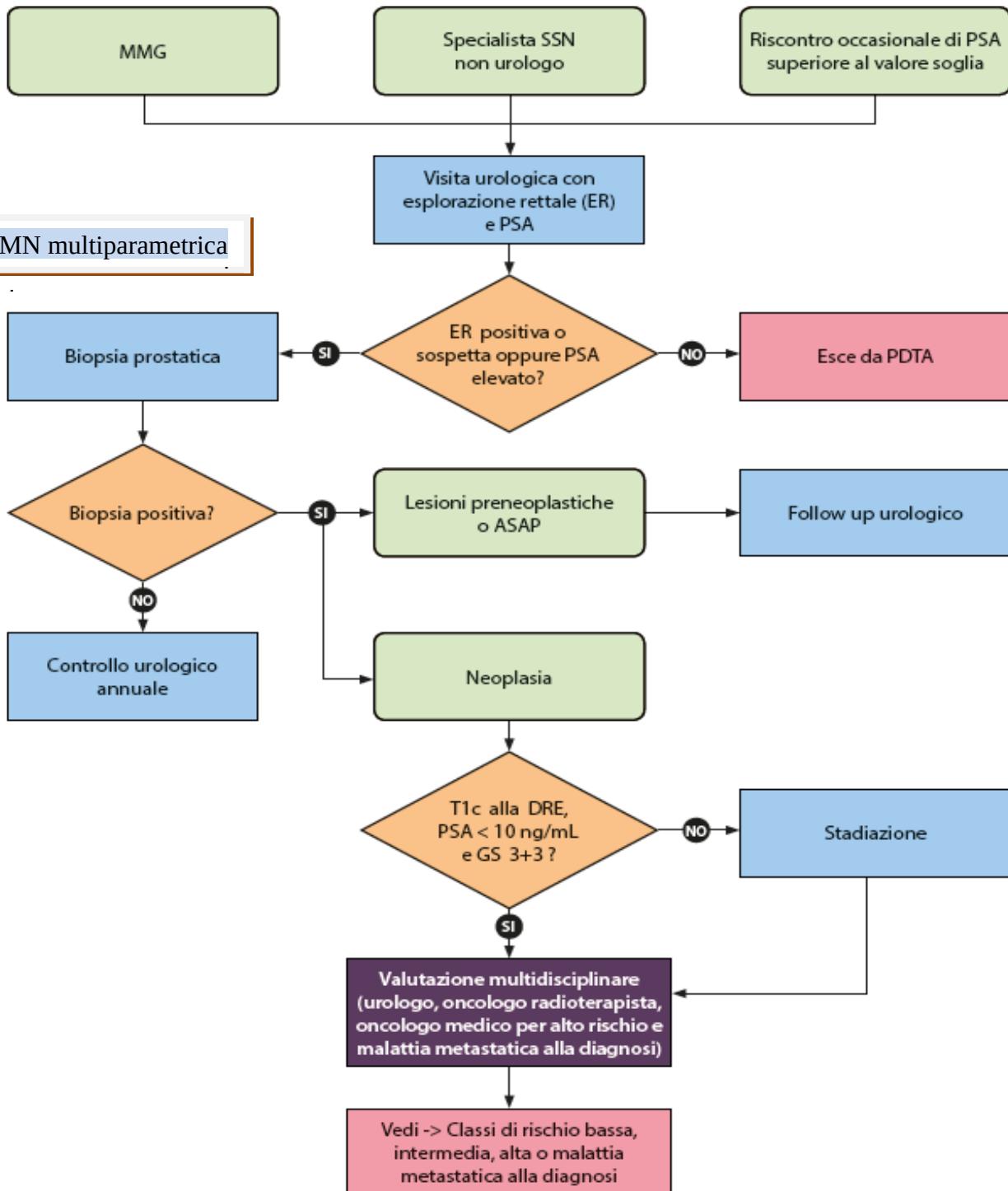
Il *Core Team* multidisciplinare è costituito da:

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

In relazione all'estensione e fase della malattia possono essere poi coinvolte varie altre figure professionali, in particolare: medico nucleare, fisiatra e fisioterapista, psicologo, medico palliativista, geriatra, infermiere (con funzioni di *case-manager*).

Accesso al percorso diagnostico-terapeutico
paziente con tumore della prostata

Linea guida
Accesso PDTA
Revisione n. 01
del 05/11/2018
FOGLIO 1/1



CLASSI DI RISCHIO. l'impiego delle classi di rischio è determinante per valutare il rischio di progressione di malattia dopo trattamenti definitivi (chirurgia o radioterapia), e il rischio di morte cancro-specifico. Il modello più utilizzato, quello proposto da D'Amico, partendo dall'analisi dei livelli di PSA, del *GleasonScore* su biopsia e dello stadio clinico, permette di identificare i sottogruppi di pazienti a rischio di recidiva biochimica.

Studi successivi, hanno confermato la possibilità di poter predire, dopo trattamenti ad intento curativo e con questi parametri, anche la mortalità cancro specifica. In aggiunta, il *Gleason score* patologico, il valore di T, i margini di resezione chirurgica (positivi o negativi), il coinvolgimento o meno dei linfonodi, sono altri utili fattori prognostici, utili a valutare il rischio di recidiva locale, progressione sistemica di malattia e mortalità cancro specifica.

a) **RISCHIO BASSO** (tutti e tre parametrici presenti):

Valori di PSA pre-trattamento $\leq 10\text{ng/ml}$,

Gleason Score su biopsia < 7 ,

Stadio clinico cT1-T2a.

b) **RISCHIO INTERMEDIO** (almeno un parametro presente)*:

Valori di PSA fra 10 e 20ng/ml,

Gleason score su biopsia = 7,

Stadio clinico cT2b-cT2c.

c) **RISCHIO ALTO** (almeno un parametro presente):

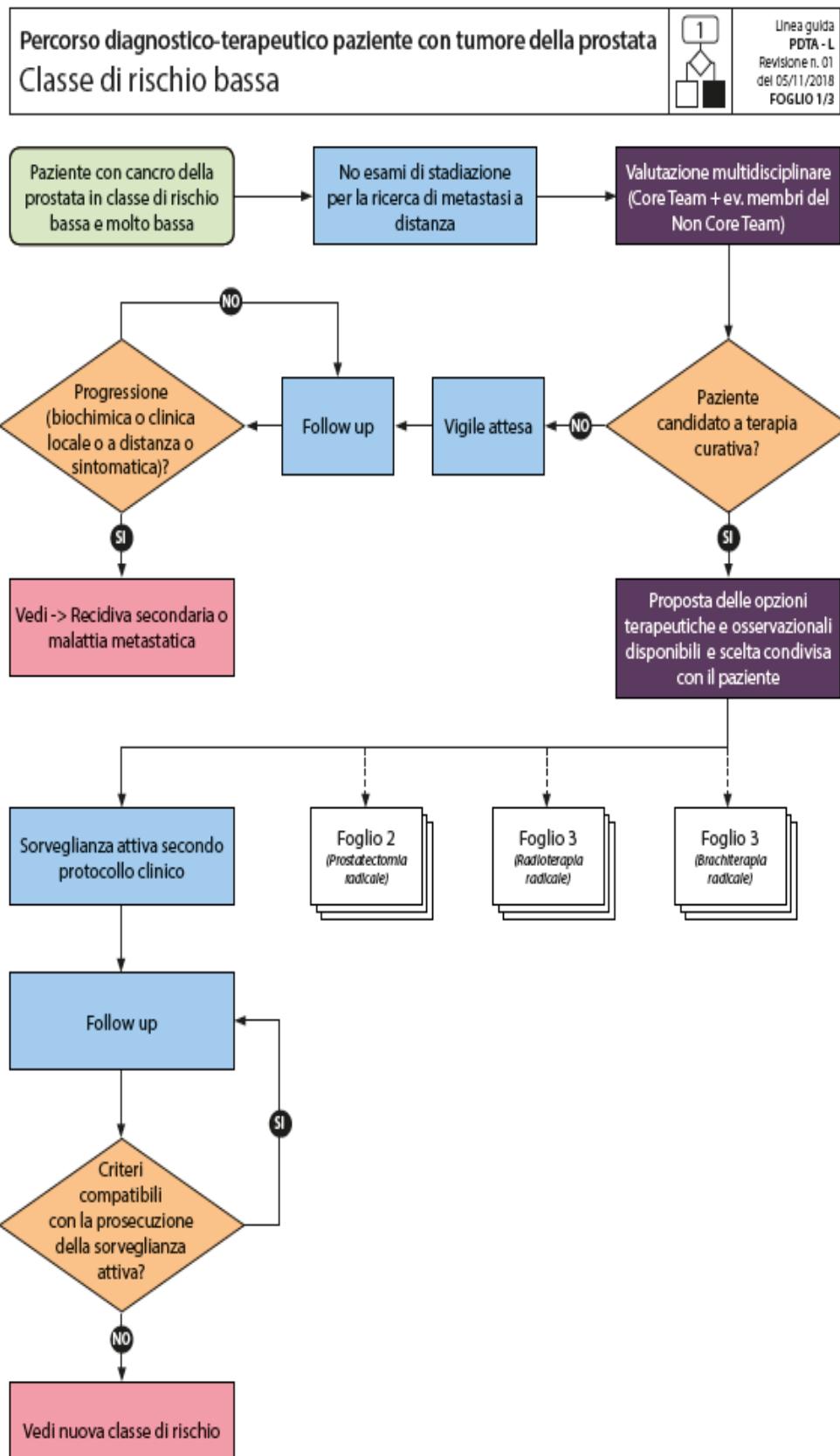
Valori di PSA $> 20\text{ng/ml}$,

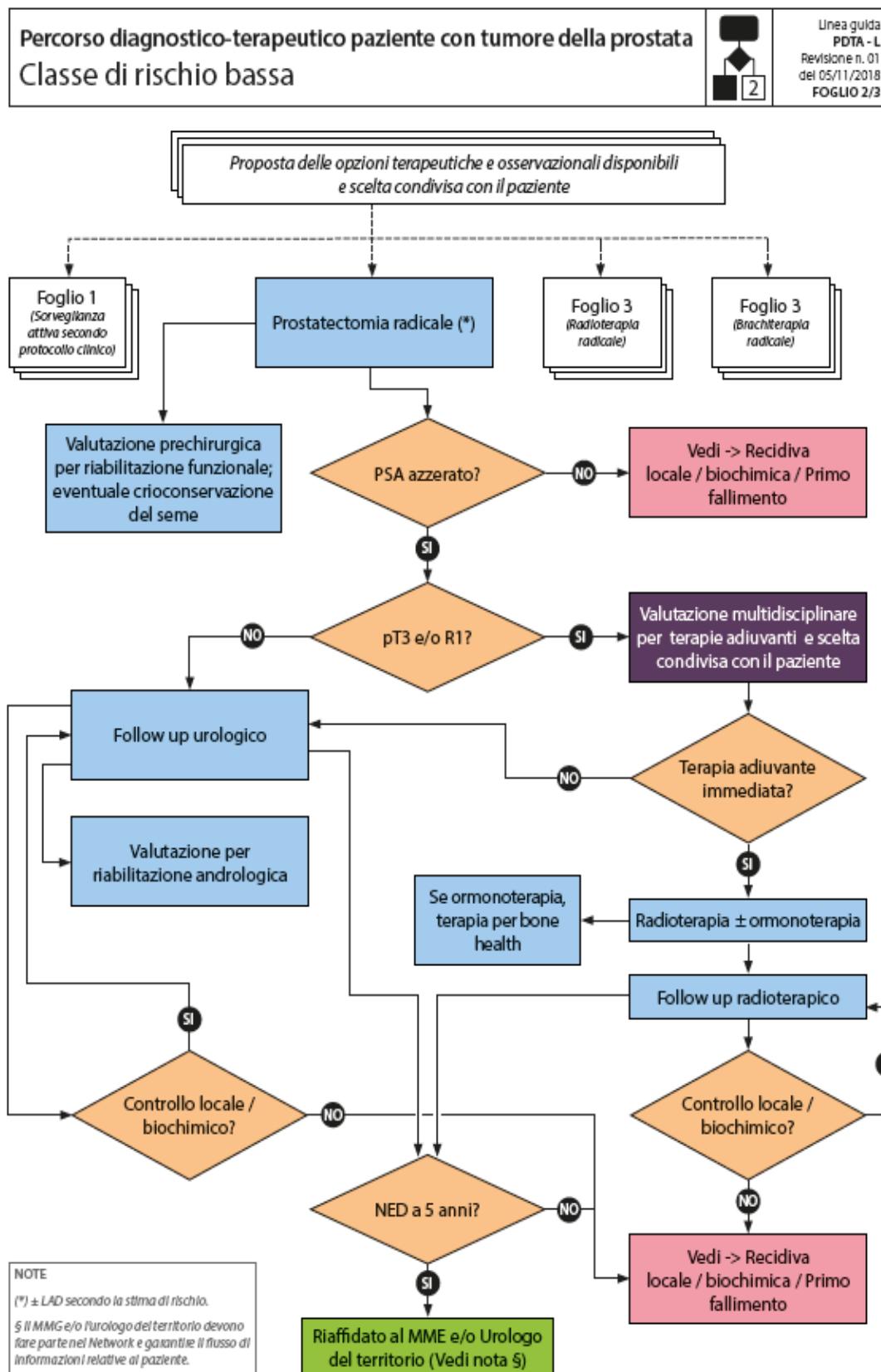
Gleason Score su biopsia > 7 ,

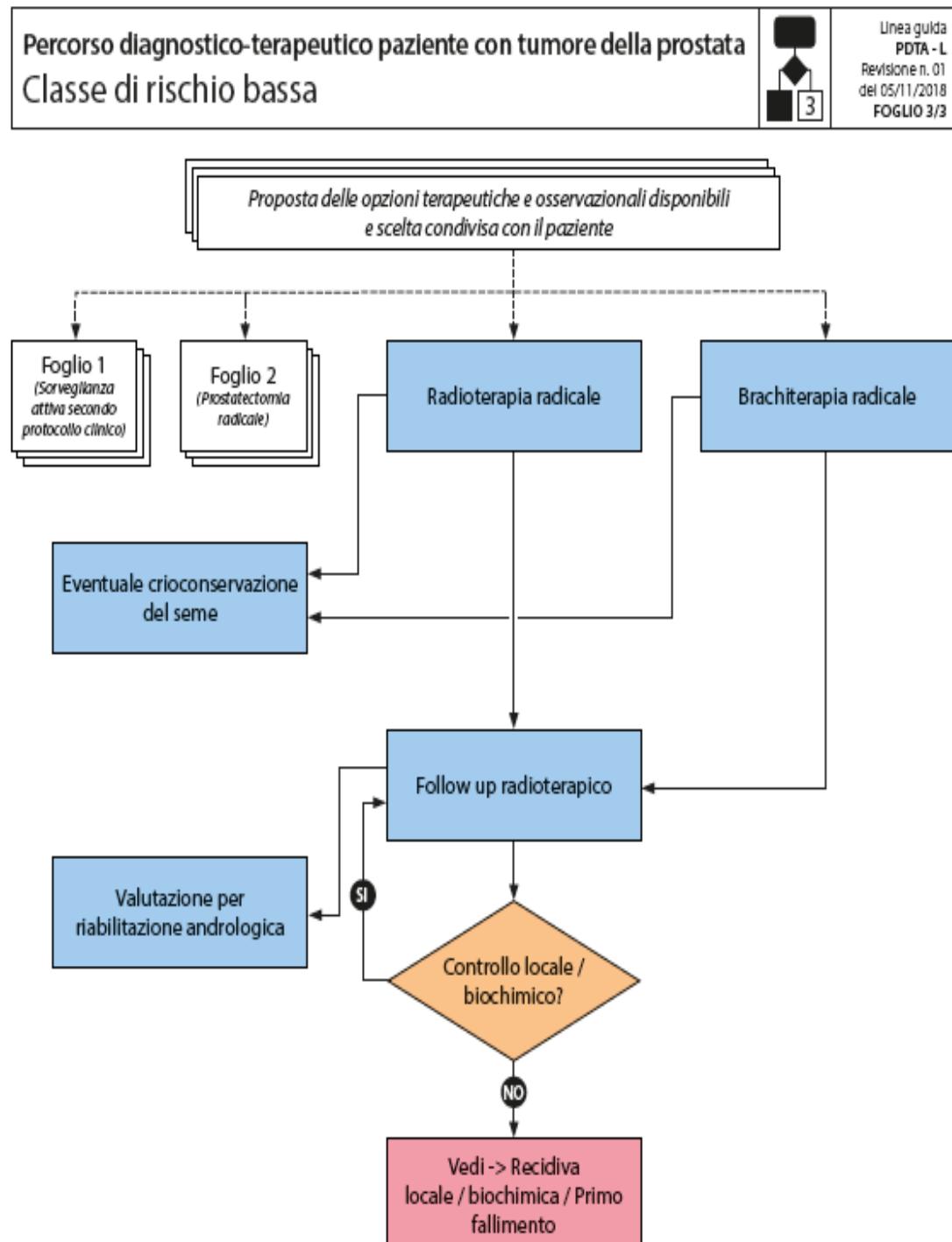
Stadio clinico cT3-4

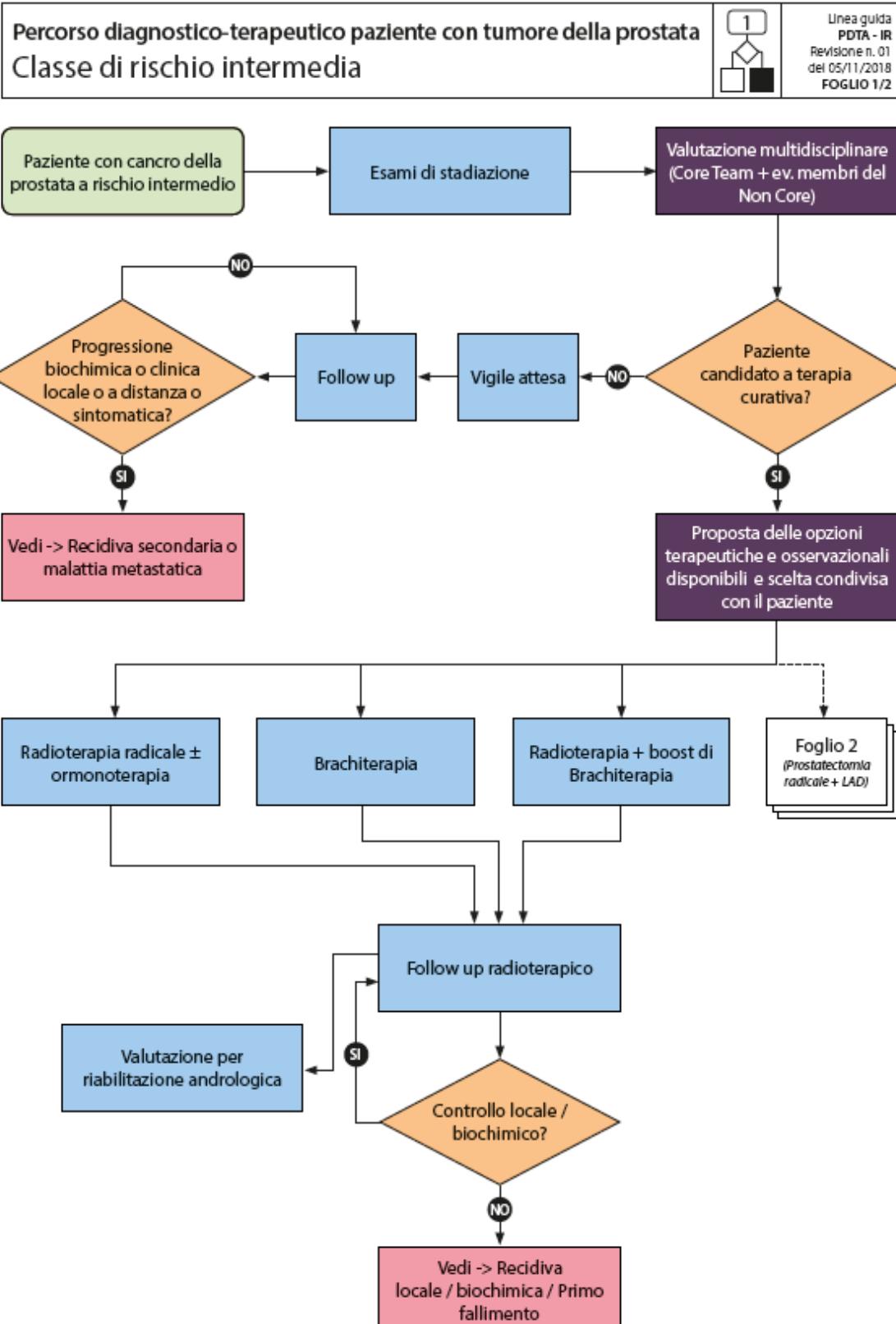
*Intermedio- Favorevole : $< 50\%$ delle biopsie positive

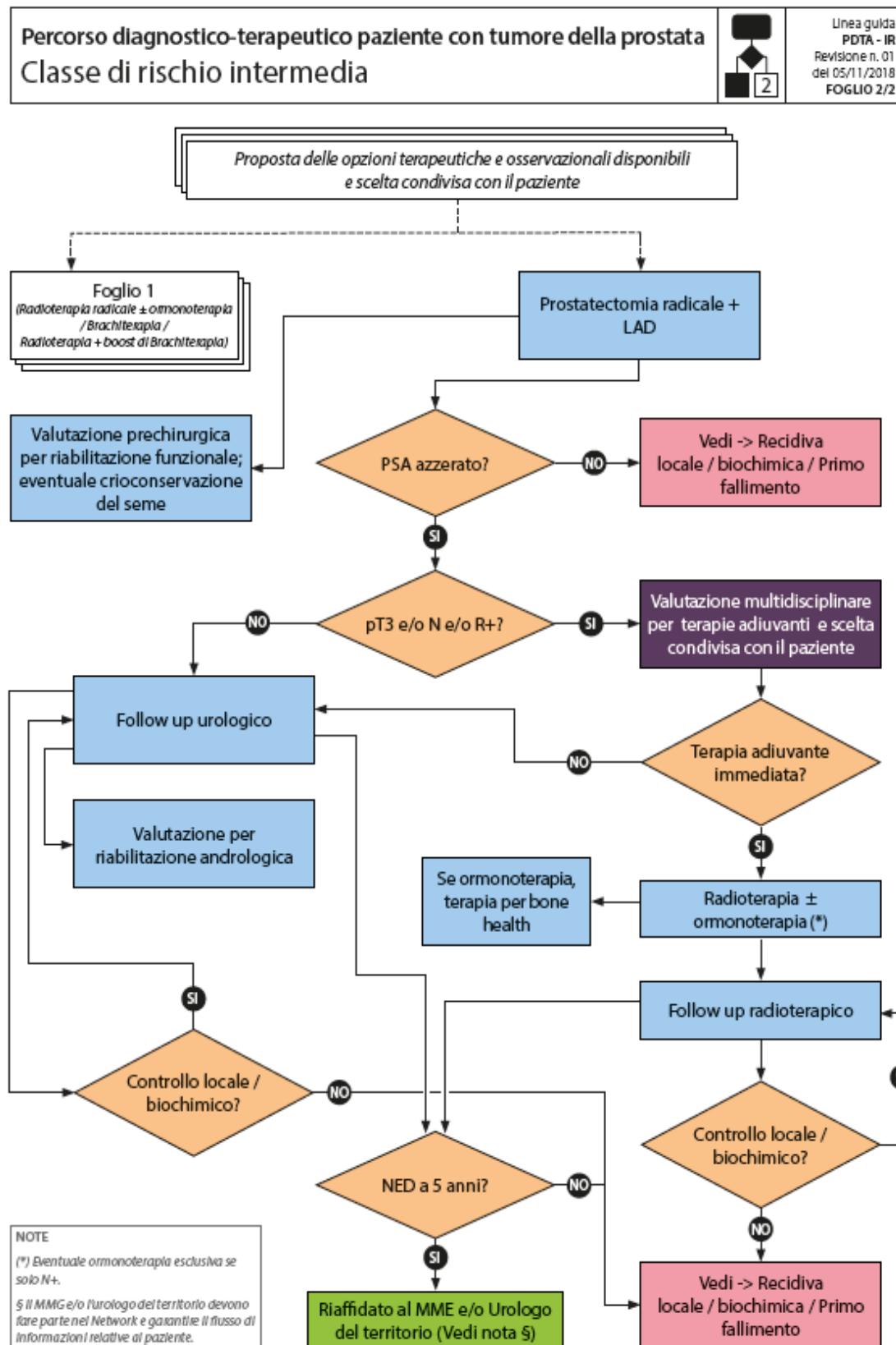
Sfavorevole : $> 50\%$ delle biopsie positive

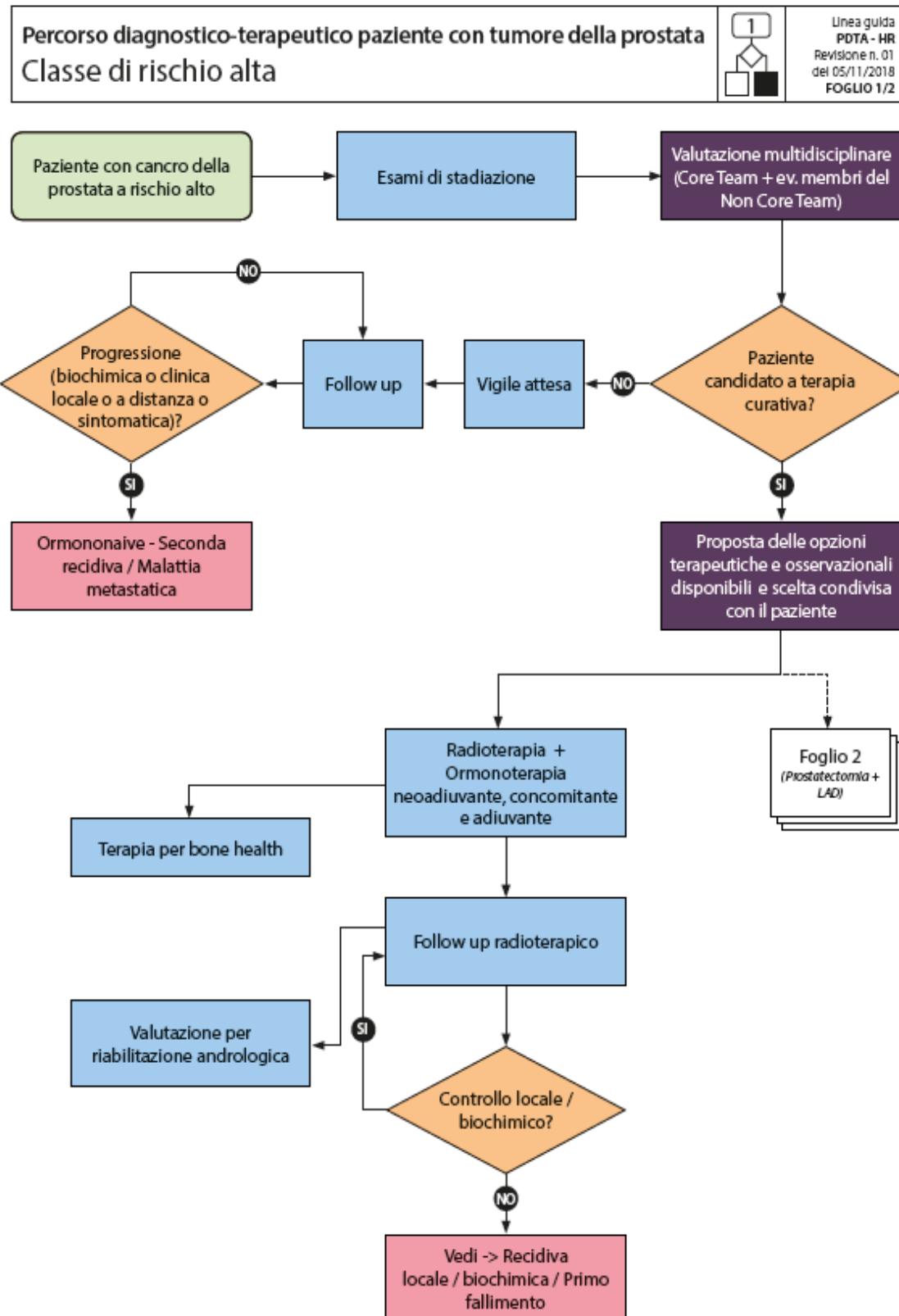






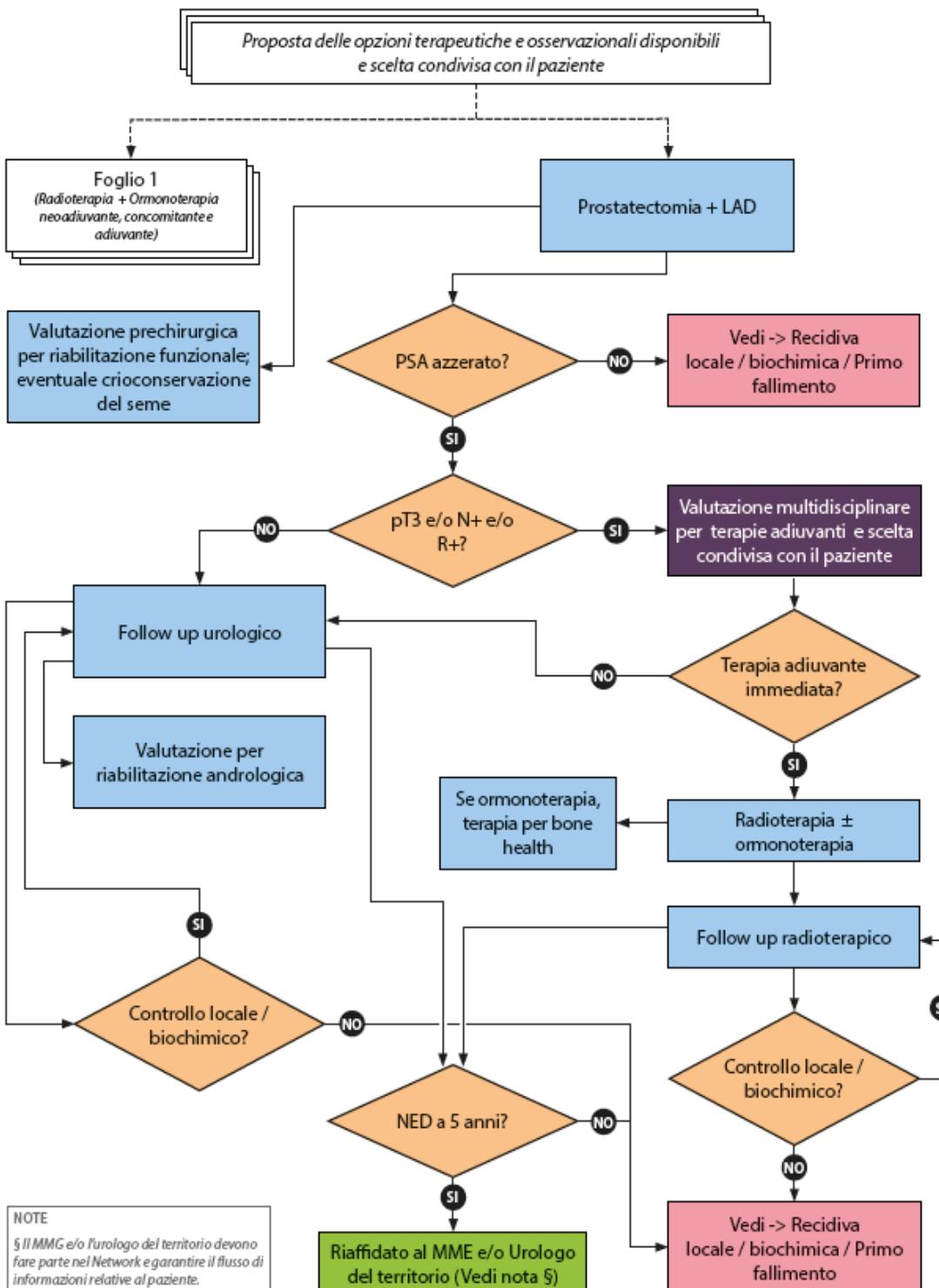






Percorso diagnostico-terapeutico paziente con tumore della prostata
Classe di rischio alta

Linea guida
 PDTA - HR
 Revisione n. 01
 del 05/11/2018
 FOGLIO 2/2



TERAPIA**Sorveglianza Attiva (SA)**

La SA può essere proposta solo in pazienti selezionati:

- Intento curativo
- Rischio molto basso di progressione
- Aspettativa di vita superiore a 10 anni
- Stadio clinico T1-2a
- *Gleason score* 6
- PSA \leq 10 ng/ml
- PSA density $<$ 0,15 ng/ml/cc
- ISUP grade 1
- \leq 2 frustoli bioptici coinvolti da carcinoma
- Follow up secondo schedule di protocolli predefinite basate su DRE, PSA, re biopsie, RMmp.

La scelta di effettuare una SA deve essere condivisa con il paziente, dopo adeguata informazione ed espressione di consenso valutando l'effettuazione di una RMmp. Obiettivo della SA è evitare o ritardare il trattamento con fine di radicalità e guarigione, mantenendo il paziente sotto stretto controllo clinico e biochimico e ripetendo le biopsie prostatiche ad intervalli prestabiliti. Un eventuale trattamento radicale verrà proposto nel momento in cui si raggiunga una ragionevole certezza che la malattia possa divenire clinicamente significativa (incremento del PSA, incremento del *Gleason score*/ aumento del numero di prelievi positivi per neoplasia alla re-biopsia), o qualora il paziente esprima la volontà di uscire dal programma di SA.

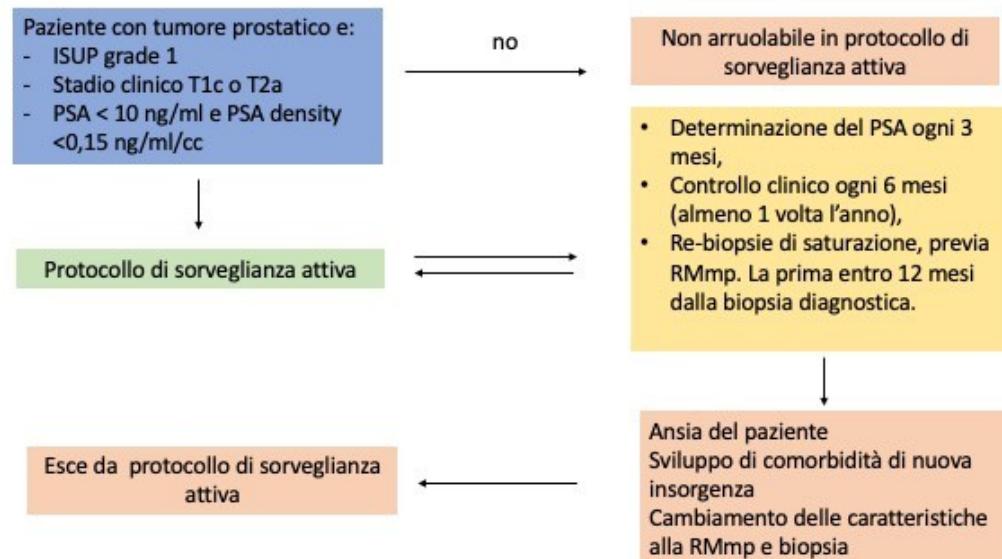
Lo schema di follow up nei regimi di SA prevede

- Determinazione del PSA ogni 3 mesi,
- Controllo clinico ogni 6 mesi (almeno 1 volta l'anno),
- Re-biopsie di saturazione, previa RMmp. La prima entro 12 mesi dalla biopsia diagnostica.

Quando cambiare strategia

- Ansia del paziente in merito alla continuazione del protocollo di sorveglianza attiva
- Sviluppo di comorbidità di nuova insorgenza
- Cambiamento delle caratteristiche alla RMmp e biopsia (occorre specificare tuttavia che non esistono consensi relativamente ai criteri istopatologici per la definizione di upgrading (percentuale del core interessato/ aumento del n di cores interessati da malattia)

Percorso diagnostico – terapeutico del paziente con tumore della prostata
SORVEGLIANZA ATTIVA



PROSTATECTOMIA RADICALE

Con il termine di prostatectomia *radicale* (**PR**) si intende la rimozione chirurgica completa della prostata e delle vescicole seminali, comprensiva del tessuto circostante sufficiente allo studio dei margini chirurgici. Quando indicata (nei pazienti a rischio intermedio ed elevato secondo i criteri di D'Amico), dovrà comprendere anche l'asportazione estesa di linfonodi regionali.

La PR rappresenta il *gold standard chirurgico* del trattamento della neoplasia della prostata localizzata, in pazienti con aspettativa di vita superiore a 10 anni. Con l'ausilio di nomogrammi utili a predire la probabilità di metastasi linfonodale. La linfoadenectomia è indicata quando tale probabilità raggiunge/supera la soglia del 5%.

L'intervento può essere eseguito con tecnica "aperta" (**PRA**), oppure con tecniche "mini-invasive", quali la prostatectomia radicale laparoscopica (**PRL**) o robot-assistita (**PRRA**). Ad oggi nessuna tecnica chirurgica si è dimostrata superiore in maniera assoluta alle altre in termini di risultati oncologici e funzionali a medio/lungo termine. A fonte di un aumento dei costi, indubbio risulta il vantaggio delle tecniche mini-invasive per quel che riguarda riduzione del sanguinamento intraoperatorio e necessità di trasfusioni ematiche, riduzione del dolore post operatorio in termini di consumo di analgesici, riduzione della degenza operatoria, migliore risultato estetico. La tecnica robotica si dimostra inoltre capace di ridurre il tempo di recupero funzionale (continenza e potenza).

Riabilitazione Sessuale dopo PR

La disfunzione erettile (**DE**) è ancor oggi la complicanza più frequente con una incidenza oscillante dal 25 al 90% e ed eziologia multifattoriale.

In pazienti giovani sottoposti a PR *nerve-sparing*, l'uso di inibitori della 5-fosfodiesterasi rappresenta il trattamento di prima scelta (richiedono l'integrità nervosa per il rilascio di ossido

nitrico). E' in genere opportuno iniziare il trattamento entro un mese dall'intervento chirurgico. Nei casi che non rispondono alla terapia entro 3 mesi, è utile passare alla somministrazione (intracavernosa o intrauretrale) di prostaglandine, terapia di scelta nei soggetti sottoposti a PR senza risparmio delle fibre nervose. Le prostaglandine infatti per funzionare non richiedono l'integrità nervosa per indurre l'erezione; tuttavia hanno come limite la scarsa accettabilità da parte del paziente. Il *vacuum-device*, può essere proposto a scopo riabilitativo: induce una ossigenazione forzata passiva e un effetto di stretching sul pene.

VALUTAZIONE FISIATRICA

Nel caso di eventuali complicanze dopo PR: comparsa di linfedema o persistenza di incontinenza dopo 30-90 giorni dalla rimozione del catetere, su valutazione dell'urologo, il paziente può effettuare un controllo fisiatrico per eventuale presa in carico riabilitativa.

In base alla valutazione clinica, per il linfedema, il paziente viene inviato per presa in carico riabilitativa, alla struttura più vicina alla residenza, competente per il trattamento specifico, comprendente linfodrenaggio manuale, bendaggio e successiva rivalutazione Fisiatica per prescrizione di eventuale ausilio elastocompressivo.

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

RADIOTERAPIA ESCLUSIVA RADICALE

A) Radioterapia a fasci esterni: la RT ad intento radicale trova indicazione nei pazienti a basso, intermedio ed alto rischio. La RT prevede l'impiego di tecniche a modulazione di intensità (IMRT – Intensity Modulated Radiotherapy, VMAT, Tomotherapy); unitamente alle tecniche di IGRT (Image Guided Radiotherapy). E' possibile utilizzare markers fiduciali o transponders elettromagnetici al fine di ridurre la variabilità intra-frazione del trattamento. L'applicazione di gel distanziatore può ridurre la tossicità rettale.

Una dose di 74–78 Gy, alla ghiandola prostatica ± vescichette seminali, è sufficiente a garantire il controllo locale di malattia in pazienti a basso rischio.. L'uso di regimi di ipofrazionamento moderato biologicamente equivalenti (ad es. 60 Gy in 20 frazioni) altrimenti sulla scorta dei dati di letteratura, è da considerare di uso routinario. Un trattamento con SBRT/hipofrazionamento a dosi elevate (≥ 6.5 Gy per frazione, ad esempio) può essere considerato una valida alternativa ai trattamenti in frazionamento convenzionale o moderatamente ipofrazionato in casi selezionati. Il ruolo dell'irradiazione dei linfonodi pelvici nei pazienti ad alto rischio è dibattutto, in considerazione del fatto che tale approccio non ha dimostrato un vantaggio evidente in letteratura in termini di outcome clinico.. L'impiego di tecniche ad intensità modulata è consigliato anche per l'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici.

La terapia ormonale può essere presa in considerazione nel trattamento dei pazienti in classe di rischio intermedio (short course), mentre è raccomandata nei pazienti a classe di rischio elevata (long course).

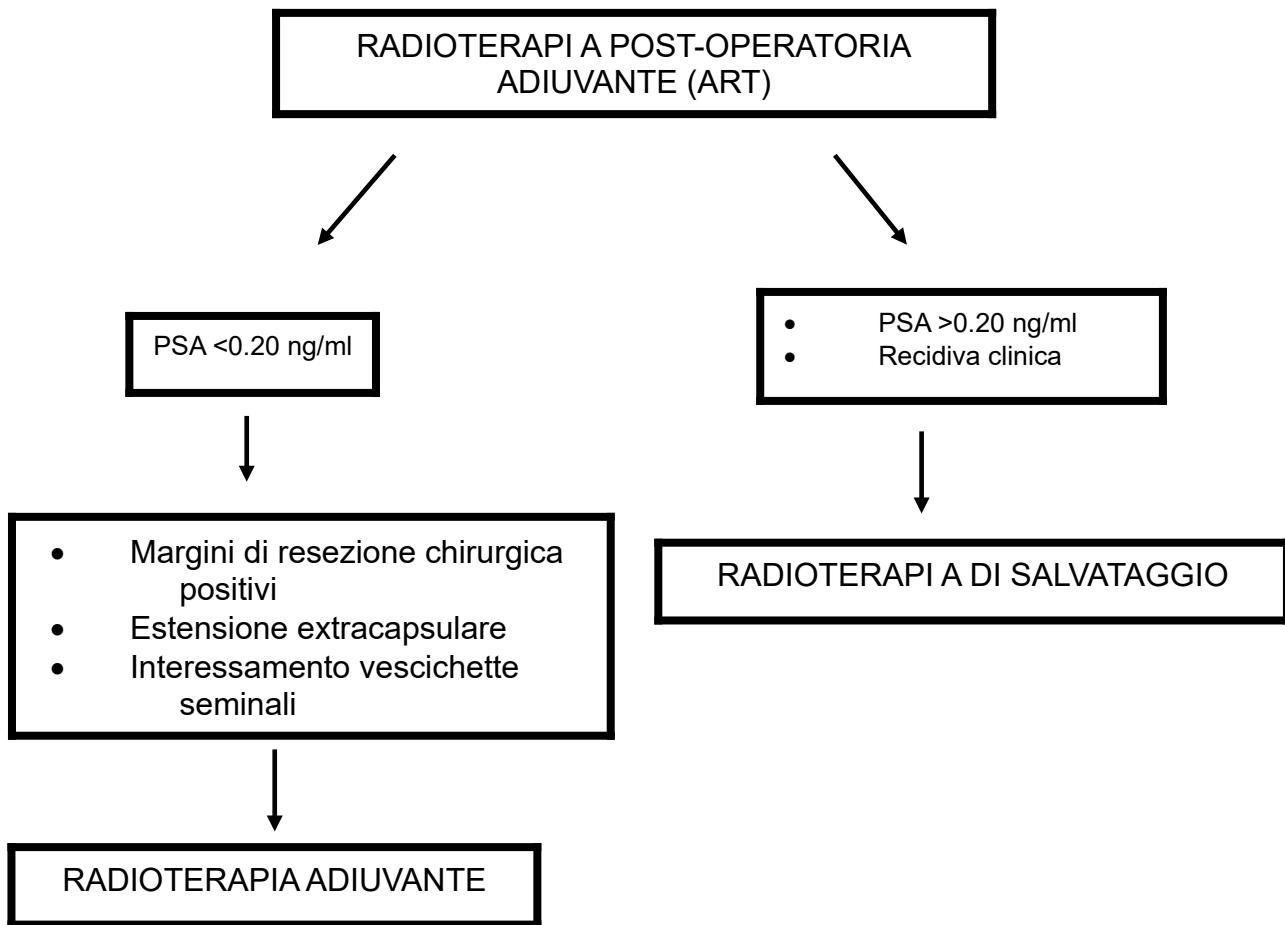
B) Brachiterapia (BRT): può essere eseguita con due metodiche: impianto permanente di sorgenti di I^{125} (LDR – *Low Dose Rate*) o temporaneo di sorgenti di Ir^{192} (HDR - *Hight Dose Rate*). La brachiterapia LDR, eseguita da sola, è indicata, come alternativa alla prostatectomia radicale, in pazienti con malattia a basso rischio. In pazienti con malattia a rischio intermedio, la BRT-LDR può essere impiegata da sola in casi selezionati o integrata a RT esterna. La brachiterapia HDR può essere combinata a RT esterna (EBRT) in pazienti con malattia ad alto rischio localmente avanzata.

Pazienti con volumi prostatici inadeguati, sintomi di ostruzione vescicale o pregressa resezione transuretrale (TURP) presentano maggiori difficoltà d'impianto e possono più facilmente andare incontro a complicanze. Per ridurre i volumi prostatici a limiti accettabili, si può ricorrere a depravazione androgenica neoadiuvante. E' indispensabile che le tecniche brachiterapiche siano eseguite in centri di comprovata esperienza e con tecnologie che consentano l'esecuzione di impianti ecoguidati in real-time e con calcolo dinamico della dose. È sempre necessaria l'esecuzione della dosimetria post-impianto con TC e, ove necessario, con fusione RM per valutarne la qualità (vedi tabella sottostante).

C) Radioterapia Adiuvante (ART): L'effettuazione di una radioterapia post-operatoria (adiuvante) va valutata in pazienti sottoposti a prostatectomia, prima di una evidenza di ripresa di malattia (generalmente entro i 6 mesi e al recupero della continenza urinaria), qualora siano documentate caratteristiche anatomo-patologiche sfavorevoli (margini di resezione chirurgica positivi, estensione extracapsulare, interessamento delle vescichette seminali) tali da configurare un elevato rischio di ripresa locale di malattia. Tale opzione deve essere valutata con il paziente discutendo sia rischi e benefici della metodica che vantaggi/svantaggi di una eventuale RT di salvataggio. Tecnicamente tale RT può essere effettuata con le moderne tecniche ad intensità modulata (IMRT/VMAT/Tomotherapy) e prevede la somministrazione di una dose di 66-70 Gy (33-35 frazioni in caso di trattamento adiuvante) o frazionamenti equivalenti.

D) Radioterapia di Salvataggio (SRT): trova indicazione in caso di documentata ripresa biochimica o clinica di malattia, in pazienti non precedentemente sottoposti a RT, (recidiva biochimica, $\text{PSA} > 0,2 \text{ ng/mL}$ in due rilievi successivi, senza evidenza di metastasi). I risultati migliori nella SRT sembrano associati a valori di PSA compresi tra 0,2 e 0,5 ng/mL e in genere $\leq 1 \text{ ng/mL}$. L'eventuale associazione con terapia ormonale può essere presa in considerazione.

E' consigliabile eseguire il trattamento con moderne tecniche di radioterapia ad intensità modulata (IMRT/VMAT/Tomotherapy), con somministrazione di 72 Gy (33/36 frazioni). In alternativa possono essere impiegati schemi di ipofrazionamento. L'irradiazione dei linfonodi pelvici è una opzione proponibile (in associazione a terapia ormonale) nei pazienti pN1 o con elevato rischio di coinvolgimento linfonodale in assenza di una adeguata linfoadenectomia.

**FOLLOW-UP PER MALATTIA LOCALIZZATA**

In pazienti sottoposti a chirurgia radicale, il valore di PSA deve risultare indosabile (<0.2ng/ml). In considerazione dell'emivita del PSA, la prima valutazione postoperatoria dovrebbe essere effettuata a distanza di 30 giorni dall'intervento, un intervallo di 6-8 settimane è probabilmente più affidabile.

I successivi controlli, caratterizzati da determinazioni del PSA, insieme a valutazione clinica con (eventuale) esplorazione rettale sono suggeriti a 3, 6 e 12 mesi. A seguire si suggerisce di effettuare le valutazioni ogni 6 mesi fino a 3 anni, e poi annualmente. Questi intervalli possono essere modificati in presenza di parametri istopatologici sfavorevoli e/o in rapporto alle esigenze cliniche.

Valori di PSA >0,2 ng/ml, confermati ad un successivo prelievo eseguito ad almeno 4 settimane di distanza, definiscono un quadro di recidiva biochimica di malattia dopo chirurgia radicale. Livelli di PSA <0,2 ng/ml pressoché stabili nel tempo, possono essere dovuti a produzione del PSA da parte di tessuto prostatico sano residuo o di tessuto extraprostatico.

ALLEGATO B)

L'analisi cinetica del PSA (*PSADT*) e la valutazione del tempo intercorso tra intervento e comparsa della ripresa biochimica di malattia, unitamente al Gleason Score e al pT del tumore primitivo, possono aiutare a differenziare diverse situazioni cliniche: persistenza di malattia dopo trattamento con intento radicale, ripresa di malattia locale, ripresa di malattia a distanza.

Vari studi hanno dimostrato come si possano identificare in base a questi parametri due gruppi distinti di pazienti con *PSA relapse* dopo chirurgia radicale:

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

In pazienti sottoposti a RT ad intento radicale, si suggerisce una determinazione del PSA dopo 3 mesi dal termine della RT, ripetendola successivamente a 6, 9 e 12 mesi nel primo anno. Le successive determinazioni dovrebbero essere effettuate a cadenza semestrale. Un rialzo del PSA maggiore di 2 ng/ml rispetto al nadir (cioè al valore più basso dopo il trattamento radiante) suggerisce un quadro di recidiva biochimica che potrebbe rendere opportuna l'esecuzione di indagini radiologiche allo scopo di identificare la sede di recidive di malattia loco-regionali o a distanza.

È proponibile modulare l'esecuzione degli esami strumentali (TAC, RM e scintigrafia ossea) sulla base dei livelli di PSA e delle opzioni terapeutiche disponibili, alla luce della verosimile sede di ripresa di malattia. La PET-TC può essere utilizzata per evidenziare localizzazioni ossee o linfonodali in pazienti con PSA >1,0 ng/dl.

La PET/CT è un valido strumento per evidenziare localizzazioni di malattia soprattutto in ambito scheletrico e linfonodale. I tassi di rilevamento dei siti di malattia dipendono da vari fattori, fra i quali è molto importante il livello del PSA. L'esame con fluoro o carbonio colina trova ampi consensi con PSA >1,0 ng/dl. Per valori di PSA compresi fra 0,5-1 ng/dl la tomografia a positroni mantiene una sua validità diagnostica pur nella consapevolezza di una riduzione dei tassi di rilevamento di malattia. In casi con bassi livelli di PSA molto promettente sembra essere la PET-CT con ⁶⁸Ga-PSMA attualmente eseguibile solo in protocolli di studio. A breve sarà possibile disporre di questo nuovo tracciante nei vari centri di medicina nucleare.

RT DI SALVATAGGIO PER RECIDIVA BIOCHIMICA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE

Il paziente sottoposto a PR che presenta due incrementi successivi del PSA >0,2 ng/ml, può essere candidato a trattamento con RT di salvataggio dopo valutazione complessiva dei fattori di rischio. Nei soggetti che hanno raggiunto una buona continenza urinaria, sarebbe auspicabile che il trattamento venisse iniziato con PSA ≤0,5 ng/ml. Un trattamento concomitante e sequenziale con LH-RH analogo, in linea di massima, è indicato solo in presenza di un *Gleason score* elevato e di valori di PSA-DT che rendano elevata la probabilità di recidiva sistematica.

TERAPIA ORMONALE PER RIPRESA BIOCHIMICA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE

Si definisce ripresa biochimica di malattia dopo chirurgia un progressivo aumento del PSA > 0,2 ng/ml. Non sono attualmente disponibili studi prospettici randomizzati che dimostrino l'efficacia di una terapia ormono-soppressiva precoce in caso di *PSA-relapse* dopo PR. Dai dati

disponibili in letteratura, estremamente disomogenei, si desume che il momento di inizio trattamento con LH-RH analogo, in caso di solo incremento del PSA senza lesioni ossee o in altri organi distanti, è controverso. Il *timing* della terapia ormono-soppressiva va pertanto deciso in accordo con il paziente alla luce dei parametri anatomo-patologici, cinetica del PSA, comorbilità.

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

Il trattamento con LH-RH analogo deve portare a una riduzione persistente del testosterone (T) al di sotto del limite di castrazione, cioè <50 ng/dl (1,7 nmol/l). L' introduzione di metodi più accurati di dosaggio del (T) hanno suggerito un possibile abbassamento del livello del T per "castrazione farmacologica" a 20 ng/dl (1 nmol/L).

In sintesi, in base ai dati attualmente disponibili in letteratura, il beneficio della terapia ormono-soppressiva precoce nei pazienti con sola ripresa biochimica di malattia, in assenza di metastasi a distanza, rimane non provato. La terapia androgeno soppressiva andrebbe comunque iniziata nei pazienti ad alto rischio di progressione di malattia: PSA-DT <6-12 mesi, *Gleason score* elevato (7-10) e lunga spettanza di vita. Nei restanti pazienti la scelta terapeutica andrebbe discussa valutando il rapporto costo beneficio (effetti collaterali vs possibile miglioramento della sopravvivenza cancro specifica).

La soppressione del (T) a livelli "di castrazione" determina effetti collaterali a carico del sistema cardiovascolare, del sistema nervoso centrale e del metabolismo osseo. Numerosi studi hanno dimostrato l'incremento della demineralizzazione ossea, con conseguente aumento del rischio di osteoporosi e fratture ossee, per trattamenti di depravazione androgenica prolungati >2 anni. In considerazione di tale rischio è opportuno un monitoraggio periodico dei pazienti in terapia androgeno soppressiva con densitometria e, ove indicato, un adeguato trattamento con vitamina D e Calcio, nonché l'eliminazione di fattori di rischio (es: fumo di sigaretta), la riduzione del peso corporeo e l' aumento dell'esercizio fisico.

In soggetti di età superiore a 50 anni, sottoposti a depravazione androgenica con osteoporosi o a rischio di fratture ossee è proponibile (Nota AIFA 79) una terapia con Bifosfonati (Alendronato, Risendronato o Acido Zoledronico). In pazienti selezionati tali farmaci possono essere sostituiti con Denosumab a dosi e frequenze di somministrazione adeguate, soprattutto in caso di insufficienza renale.

La Terapia Ormonale Intermittente (*Intermittent Androgen Deprivation* - IAD) prevede l'utilizzo intermittente degli LH-RH analoghi alternando periodi di trattamenti (periodo "on") a periodi di interruzione del trattamento (periodo "off"). Dati di letteratura riportano dati contrastanti in merito all'equivalenza del trattamento continuativo e di quello intermittente in termini di sopravvivenza. La IAD sembrerebbe maggiori vantaggi in termini di qualità di vita, sindrome metabolica, perdita di massa ossea, tossicità cardiovascolare

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

TERAPIA ORMONALE DOPO RADIOTERAPIA CON INTENTO RADICALE

La recidiva biochimica, in presenza di prostata in sede, è definita da un aumento del PSA ≥ 2 ng/ml rispetto al *nadir* raggiunto dopo il completamento della RT. L'uso dell'LH-RH analogo è il trattamento di riferimento; è tuttavia consigliabile ri-stadiare prima radiologicamente il paziente, per valutare un eventuale trattamento locale ad intento ablativo mediante radioterapia in casi selezionati di malattia oligo-metastatica. In casi molto selezionati, e dopo adeguata informazione del paziente, può essere, valutata nell'ambito di una discussione multidisciplinare, la possibilità di una PR di salvataggio.

RISTADIAZIONE E FOLLOW-UP PER PROGRESSIONE BIOCHIMICA DURANTE ADT (DEPRIVAZIONE ANDROGENICA)

In pazienti sottoposti a terapia endocrina, si consiglia di effettuare visita di controllo clinica con PSA e testosteronemia ogni 3-6 mesi. Sarebbe consigliabile inoltre monitorare il profilo glucidico, lipidico e il metabolismo osseo (calcio, fosfato, ALP, PTH, vitamina D) ogni 6 mesi. Esami radiologici di ri-stadiazione (TC e Scintigrafia) si rendono necessari in caso di sintomatologia clinica suggestiva per progressione di malattia o rialzo dei valori di PSA. La PET-TC con colina può essere utilizzata in pazienti selezionati con PSA > 1.0 ng/ml.

TERAPIA MEDICA PER MALATTIA AVANZATA (M1)**Malattia metastatica sensibile alla castrazione.**

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

Il trattamento di prima linea per il carcinoma della prostata in fase metastatica è rappresentato da ormonoterapia con LH-RH analogo, equivalente come efficacia all'orchietomia bilaterale. L'orchietomia rimane un'opzione in pazienti selezionati (es. scarsa *compliance* alla somministrazione periodica del farmaco, difficoltà logistiche di spostamento, etc.). L'obiettivo del trattamento con LH-RH analoghi è quello di ottenere stabilmente livelli di T pari a < 50 ng/dl (1,7 nmol/l) o < 20 ng/dl (1 nmol/L). L'efficacia del trattamento antiandrogenico va documentata con periodico monitoraggio dei valori del T sierico.

L'aggiunta di un antiandrogeno all'LH-RH analogo (blocco androgenico totale -BAT) ha portato ad incrementi marginali in termini di sopravvivenza, rispetto alla sola terapia con LH-RH analogo, e viene utilizzata solo in pazienti con malattia a maggiore aggressività biologica ed estensione.

In pazienti con malattia limitata o poco sintomatica, e che desiderino limitare alcuni effetti indesiderati della deprivazione androgenica, come l'impotenza e l'ipotrofia muscolare, è stato proposto l'impiego di antiandrogeni in monoterapia, è tuttavia noto da studi randomizzati che il solo anti-androgeno non ha dato una equivalente sopravvivenza rispetto alla deprivazione androgenica con LH-RH analogo.

ALLEGATO B)

L'utilizzo della IAD (*Intermittent Androgen Deprivation*) nei pazienti metastatici rimane controverso in quanto studi randomizzati hanno dimostrato un possibile vantaggio di qualità di vita ma non hanno dimostrato equivalenza di sopravvivenza a lungo termine rispetto al trattamento continuativo, che rimane pertanto il trattamento standard.

Solo in pazienti selezionati con malattia M1 asintomatica che presentino una buona risposta dopo il periodo di trattamento di induzione, si può proporre una IAD dopo accurata discussione sui pro e contro dei risultati disponibili in letteratura, con particolare attenzione ai dati di sopravvivenza. In tutti i pazienti con malattia M1 sintomatica che iniziano LH-RH analoghi è consigliabile una concomitante terapia antiandrogenica di breve periodo per ridurre il rischio del fenomeno del "flare up". In questi casi la terapia anti androgenica va iniziata 7 giorni prima della somministrazione dell'LH-RH analogo o almeno in concomitanza della sua prima somministrazione. Il trattamento antiandrogenico va protratto per 4 settimane.

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

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

Pazienti con malattia metastatica ormono-sensibile alla diagnosi e buon PS, possono essere candidati a trattamento combinato di deplezione androgenica e chemioterapia precoce con Docetaxel. Due recenti studi randomizzati hanno dimostrato un vantaggio in sopravvivenza di oltre un anno nei pazienti sottoposti a chemioterapia in aggiunta all'LH-RH analogo, rispetto al braccio di controllo trattato con sola ADT. La tolleranza al trattamento è buona e gran parte dei pazienti completano il programma di 6 cicli di docetaxel.

Il beneficio appare significativo nei pazienti con elevato carico di malattia (più di 4 localizzazioni scheletriche, con almeno una sede di malattia extrassiale o lesioni viscerali), metastatici alla diagnosi. Alla luce di questi recenti risultati, l'utilizzo della chemioterapia associata alla terapia con LH-RH rappresenta il nuovo standard terapeutico per pazienti che si presentano all'esordio in fase metastatica, con buon PS.

A marzo 2016 la CTS dell'AIFA ha formalmente approvato l'utilizzo di docetaxel per questa indicazione, che è stata inserita nella lista aggiornata dei farmaci ad uso consolidato autorizzati e rimborsabili secondo legge 648 (luglio 2016).

Malattia resistente alla castrazione (CRPC): è così definita quando la neoplasia progredisce in corso di trattamento endocrino, nonostante i livelli di testosterone risultino soppressi (<50 ng/dl o <1,7 nmol/L). Per identificare la presenza di una malattia ormono refrattaria è quindi necessario disporre di un dosaggio del T che confermi i livelli sierici del T al di sotto dei limiti di castrazione. Viene definita progressione, la presenza di 3 aumenti consecutivi del PSA a distanza di una settimana l' uno dall' altro di oltre il 50% sul *nadir* del PSA e comunque superiori a 2ng/mL o la presenza di una progressione radiologica (definita anche in base ai

ALLEGATO B)

criteri RECIST in termini di comparsa di 2 o più nuove lesioni ossee o di lesioni nei tessuti molli valutabili alla TC / RM e scintigrafia ossea).

Nei pazienti in trattamento androgenico combinato, blocco androgenico totale, (BAT) con LH-RH analogo e antiandrogeno puro (Flutamide o Bicalutamide) va sospeso il trattamento con antiandrogeno. L'eventuale risposta al *withdrawal effect* dovrebbe essere documentata a 4-6 settimane dalla sospensione dell'antiandrogeno.

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

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

In assenza di studi randomizzati di confronto diretto, non sono al momento disponibili algoritmi terapeutici specifici per l'utilizzo sequenziale dei farmaci ad oggi disponibili (abiraterone, enzalutamide, docetaxel, cabazitaxel). In caso di progressione di malattia (sintomatica, radiologica o di incremento del PSA) dopo trattamento di prima linea con docetaxel, altre opzioni di seconda linea sono abiraterone acetato, enzalutamide o cabazitaxel. Alcune segnalazioni retrospettive indicano un limitato beneficio di trattamenti sequenziali con abiraterone ed enzalutamide, o viceversa, verosimilmente a causa di meccanismi di resistenza crociata che coinvolgono principalmente il recettore androgenico (ad esempio, variante di *splicing 7, ARv7*), il beneficio di un eventuale trattamento con cabazitaxel sembra essere meno inficiato da una precedente esposizione ad abiraterone o enzalutamide. Al momento non sono tuttavia disponibili studi prospettici controllati a sostegno di queste osservazioni.

Per i pazienti con sole metastasi scheletriche sintomatiche, può essere indicato anche un trattamento radiometabolico con Radium 223 (che richiede specifica autorizzazione dell'Ospedale alla manipolazione di radionuclidi alfa-emittenti), la prescrizione dello stesso "potrà essere effettuata da specialisti oncologi, medici nucleari e radioterapisti unicamente a seguito di un processo decisionale multidisciplinare condiviso (GOM)" (Ddr n°17 04/03/2016). Il Radium 223 è stato inserito nell'elenco dei farmaci ad alto costo per i quali è prevista la richiesta di rimborso tramite mobilità intra-regionale. Al fine di garantire al paziente l'utilizzo adeguato di tutte le opzioni di cura si raccomanda che le decisione terapeutiche vengano effettuate in ambito multidisciplinare.

Per i pazienti anziani (età ≥ 70 anni) è auspicabile una Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM), attraverso la quale sia possibile definire lo stato di salute globale del paziente, il grado di indipendenza, l'aspettativa di vita, e gli eventuali bisogni socio- sanitari.

Tramite la VGM è possibile suddividere i pazienti in tre categorie: FIT, VULNERABILI e FRAGILI, le scelte terapeutiche vanno modulate in base all'appartenenza dei pazienti alle diverse classi. L'utilizzo di test iniziali di screening (come ad esempio il G8 Screening Tool viene proposto al fine di identificare in modo più rapido i pazienti anziani che necessitano di una VGM completa.

Sia la presenza di comorbilità che la terapia farmacologica domiciliare devono essere attentamente valutate prima di ogni Trattamento, per definire i rischi competitivi di disabilità e

ALLEGATO B)

morte ma anche per la prevenzione delle interferenze farmacologiche. Eventuali problematiche geriatriche specifiche vanno affrontate, ove possibile, prima dell'inizio del trattamento nell'ottica di una *pre-habilitation* del paziente al trattamento oncologico stesso.

TRATTAMENTO DELLE METASTASI SCHELETRICHE

In presenza di metastasi osse e malattia castration resistant (mCRPC) può essere indicato trattamento con agenti a target osseo (Zoledronato o Denosumab), previa effettuazione di Rx orto-panoramica e valutazione odontostomatologica e della funzionalità renale.

TRATTAMENTI RADIOTERAPICI NELLA MALATTIA AVANZATA

La finalità del trattamento radioterapico nella malattia metastatica dovrebbe essere stabilità in base alle condizioni generali del paziente, all'estensione di malattia, alla storia clinica, alla sintomatologia e all'aspettativa di vita del paziente.

In particolare, in caso di metastasi ossee sintomatiche non complicate, può essere utilizzata radioterapia a fasci esterni con finalità e dosi variabili a seconda della finalità del trattamento (controllo di malattia e/o palli azione dei sintomi).

In alternativa e in casi selezionati può essere utilizzata la terapia radio metabolica con Radium 223. Il Radium -223 dchloruro è un radiofarmaco alfa emittente con una spiccata affinità per le cellule del tessuto osseo, cui si lega mimando l'azione del calcio; il legame è maggiore nelle sedi ad elevato turn-over cellulare, come nelle metastasi.

Il Radio-223 deve essere somministrato esclusivamente da personale autorizzato a manipolare i radio farmaci, in strutture cliniche appositamente designate e viene somministrato ad intervalli di 4 settimane per 6 iniezioni. E' indicato nella sola fase CRPC. Una nota dell' Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) relativa ad un aumentato rischio di morte derivante dall' associazione di Abiraterone e Radium 223 limita l' uso di quest' ultimo ai pazienti con malattia CRPC multipla ossea che abbiano eseguito 2 precedenti linee terapeutiche o che non possono ricevere altri trattamenti.

Per le metastasi ossee complicate la RT a fasci esterni può essere impiegata in associazione a chirurgia di stabilizzazione o decompressione.

Per metastasi linfonodali multiple (catene linfonodali) può essere impiegata anche una RT ad intensità modulata (IMRT) con boost simultaneo integrato (SIB) sui linfonodi positivi. Nel paziente oligometastatico o oligoprogressivo a livello osseo e/o linfonodale, può anche essere impiegata una radioterapia stereotassica (SBRT) con dosi ablative e fine radicale, che consente di ottenere un duraturo controllo locale con basso profilo di tossicità.

CURE SIMULTANEE

Le cure simultanee stanno ad indicare una precoce integrazione di cure palliative e terapie antitumorali specifiche, al fine di garantire al paziente e alla sua famiglia, e in particolare in casi a prognosi impegnativa, la migliore qualità di vita possibile. Le cure simultanee trovano infatti indicazione in presenza di malattia avanzata e/o quando l'obiettivo non sia l'auspicabile guarigione ma una buona

ALLEGATO B)

qualità della vita del paziente. I malati da avviare ad un programma di cure simultanee sono individuati dalle seguenti caratteristiche:

- malattia avanzata,
- trattamenti antitumorali in corso,
- presenza di quadri clinici complessi con sintomi che necessitino di trattamento continuativo anche a domicilio (e.g presenza di dolore, dispnea, fratture scheletriche, edemi, malnutrizione, *distress* psicologico etc...),
- gravi comorbidità.

Se possibile, è auspicabile la creazione di ambulatori di cure simultanee nei Centri che hanno in cura il paziente, per garantire un adeguato controllo dei sintomi, una migliore compliance al trattamento antitumorale attivo e, in prospettiva, anche da un punto di vista psicologico, un più facile passaggio dalle terapie attive alle cure palliative esclusive.

CURE PALLIATIVE

Sono rappresentate dall'insieme di interventi diagnostici, terapeutici e assistenziali, rivolti alla persona malata e al suo nucleo familiare, con l'obiettivo di una presa in carico attiva e totale di pazienti nei quali il tumore non risponde più a trattamenti oncologici attivi disponibili.

Per i pazienti in fase avanzata di malattia, nei quali la terapia antitumorale non trova indicazione, si raccomanda l'attivazione di un programma di cure palliative domiciliare, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita possibile, nel rispetto dei desideri del malato e dei suoi familiari.

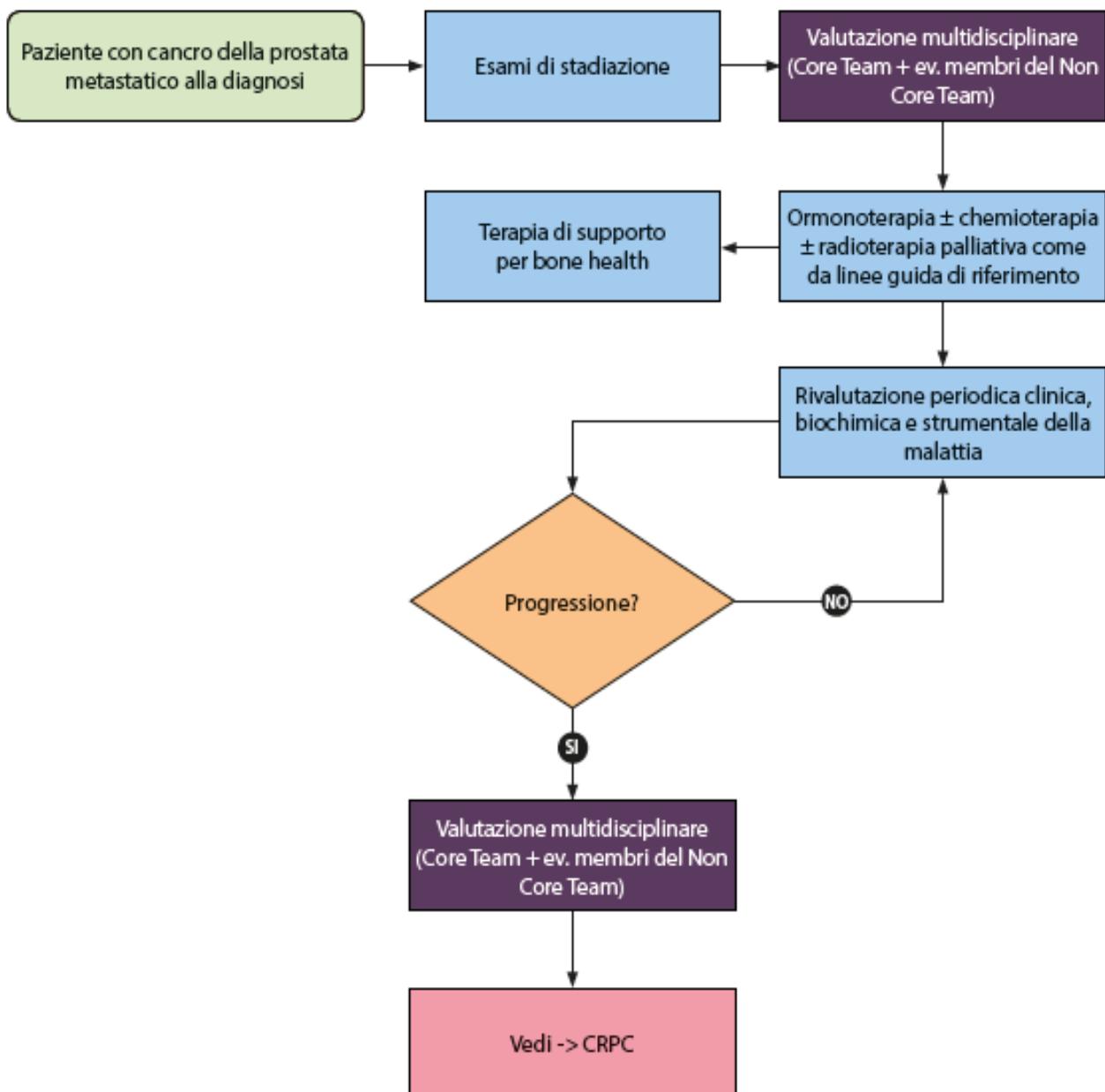
I criteri generali di attivazione di un programma di cure palliative possono essere legati alle caratteristiche della malattia oncologica, alla fase del trattamento antitumorale o alle caratteristiche del paziente:

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

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

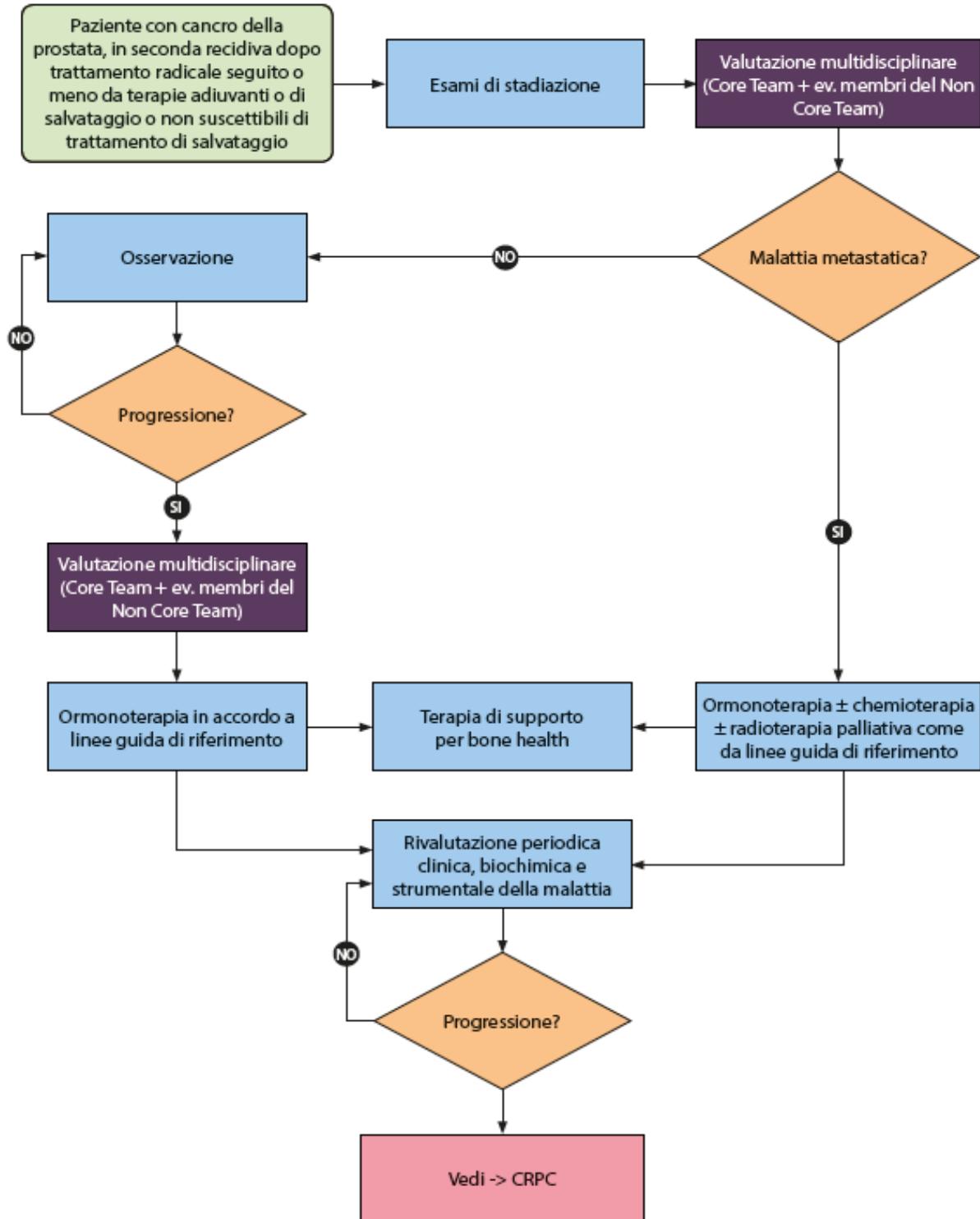
**Percorso diagnostico-terapeutico paziente con tumore della prostata
Malattia metastatica ab initio**

1
Linea guida
PDTA-MMAI
Revisone n. 01
del 05/11/2018
FOGLIO 1/1



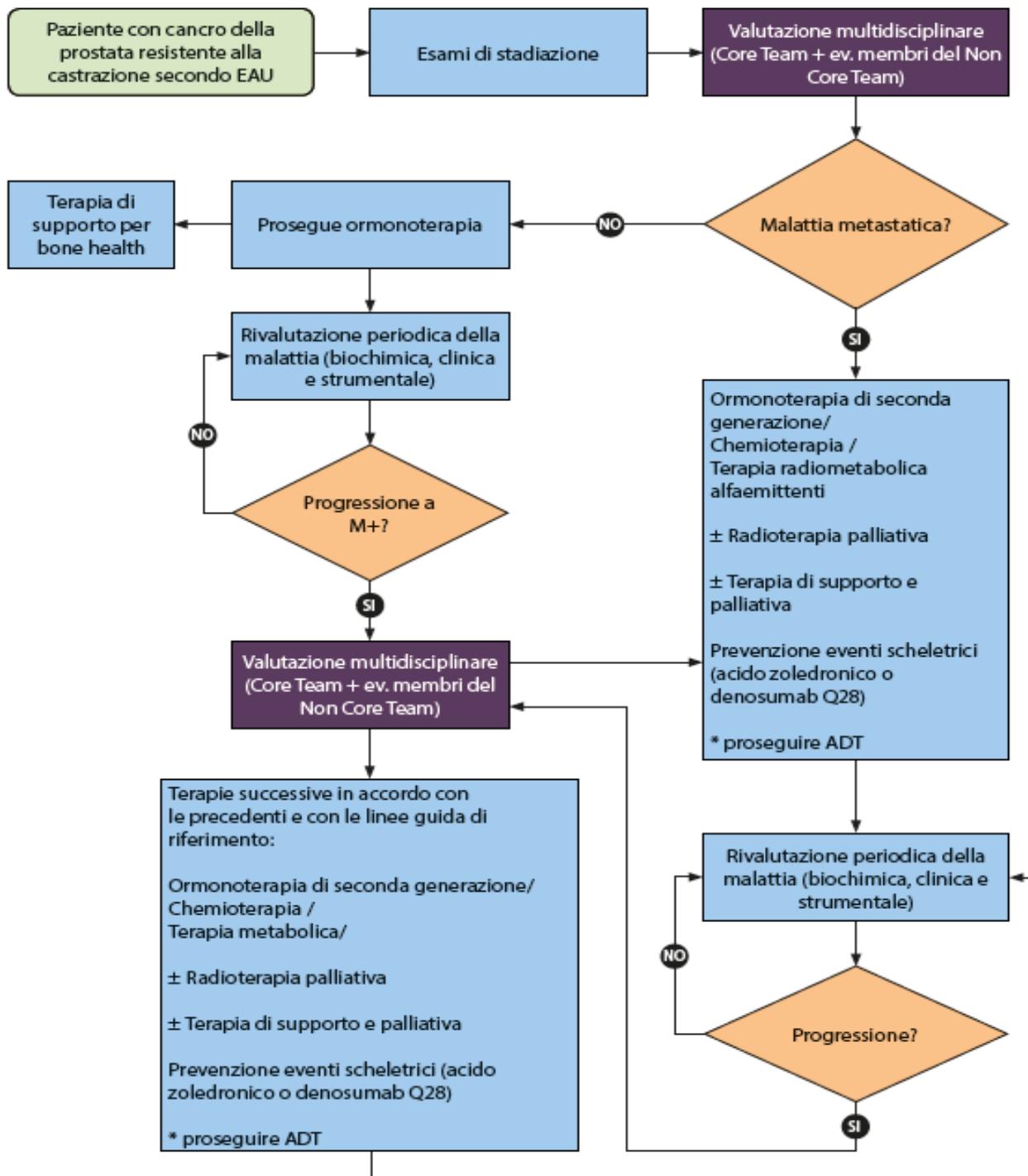
**Percorso diagnostico-terapeutico paziente con tumore della prostata
Ormononaiive - Seconda recidiva**

1
Linea guida
PDTA - O2R
Revisione n. 01
del 05/11/2018
FOGLIO 1/1



**Percorso diagnostico-terapeutico paziente con tumore della prostata
Malattia castration resistant**

Linea guida
PDTA - CRPC
Revisione n. 01
del 05/11/2018
FOGLIO 1/1



ELENCO INDICATORI

Presenza di Group Grade su biopsia
Numerosità di casi per singolo Centro (50)
Indicatori di Esito (incontinenza grave, Proctite > 3 (solo su RT Radicali)
Indicatore per TMD: N. di casi discussi nel TMD sul totale dei casi trattati dai singoli componenti dello stesso TMD

BIBLIOGRAFIA

- PDTA per i pazienti affetti da carcinoma prostatico. Rete Oncologica Veneta
- I numeri del cancro 2019", <https://www.registri-tumori.it/cms/pagine/i-numeri-del-cancro>
- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Prostate cancer version 2.2021.NCCN.org.
- European Association of Urology (EAU) Guidelines on Prostate Cancer, 2020.
- Raccomandazioni Cliniche ITT, 2015
- Tsodikov A, et al Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. di (Ann Intern Med. 2017 Oct 3;167(7):449-455.
- United States Preventive Task Force- USPTF. <https://screeningforprostatecancer.org/>
- Amin MB, Edge S, Greene F, et al. WHO classification of tumour of the prostate, 2016. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual, Eighth Edition. *Springer Ed2017.*
- ACR – ESUR – AdMeTech 2019 PI-RADSv2.1
- N. Mottet (Chair), J. Bellmunt, E Briers, et al. European Association of Urology (EAU) Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2015.67.2015; National Institutes of Health Consensus Development Panel. Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. NCI Monogr 1988; 7:3-6;
- Fowler FJ et al.: Outcome of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and results areas. J Clin Oncol 1996; 14:2258-65;
- Linee Guida AIRO 2016: Carcinoma della prostata TJ tumori Journal Special Issue 1 July 2016
- Shiloh R, Krishnan M. Radiation for Treatment of Painful Bone Metastases. Hematol Oncol Clin North Am. 2018 Jun;32(3):459-468.
- Alongi F, Buglione M, Campostrini F, Briganti A, Berardi G, Petralia G, Bellomi M, Chiti A, Fodor A, Suardi N, Cozzarini C, Nadia DM, Scorsetti M, Orecchia R, Montorsi F, Bertoni F, Magrini SM, Jereczek-Fossa BA. Salvage therapy of small volume prostate cancer nodal failures: a review of the literature. De Bari B, Crit Rev Oncol Hematol. 2014 Apr;90(1):24-35.

ALLEGATO B)

- Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, Pienta KJ, Tran PT, Schaeffer EM. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol.* 2017 Jan;14(1):15-25.
 - Broughman JR, Chen RC. Management of Node-Positive and Oligometastatic Prostate Cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2017 Jan;27(1):79-86.
- Linee guida AIOM 2019 Carcinoma della prostata
- E J Small, F Saad, S Chowdhury, S Oudard, B A Hadaschik, J N Graff, D Olmos, P N Mainwaring, J Y Lee, H Uemura, P De Porre, A A Smith, K Zhang, A Lopez-Gitlitz, M R Smith. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2019 Nov; 30(11): 1813 – 1820.
 - R de Wit, M.D., J de Bono, C N Sternberg, K Fizazi, B Tombal, C Wülfing, G Kramer, JC Eymard, A Bamias, J Carles, R Iacovelli, B Melichar, et al., for the CARD Investigators. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer *N Engl J Med* 2019; 381:2506-2518