

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

Edizione 2020



In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico Psicooncologo	UOC Oncologia Medica
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici Urologi	UOC Oncologia Medica UOC Urologia
	ASSISTENZA	
<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Urologi	UOS Urologia
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Psiconcologi	Day Hospital
	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Ricovero Ordinario
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia UOC Urologia UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/farmacogenomica UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Radioterapia UOC Anestesia (Terapia del dolore)

Brevi note di epidemiologia

Fattori di rischio¹

Il carcinoma della prostata 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 pressione diagnostica per tale malattia. La diffusione del dosaggio dell' Antigene Prostatico Specifico (PSA) ha profondamente modificato l'epidemiologia di questo tumore, anche in senso qualitativo. L'emergere di forme clinicamente silenti e biologicamente non aggressive ha infatti reso più difficile l'interpretazione degli studi eziologici e la valutazione della diversa distribuzione dei fattori di rischio che in passato sono stati correlati all'insorgenza di questa malattia; tra questi il consumo elevato di carne e latticini, la dieta ricca di calcio, alti livelli di androgeni nel sangue. Allo stato attuale, mentre è in discussione la validità dell'attuazione dello screening organizzato di popolazione, esistono evidenze sufficienti che attribuiscono a questa pratica un'elevata quantità di sovra-diagnosi e, conseguentemente, di sovra-trattamento.

Incidenza

Il tumore della prostata è il primo tumore nei maschi in Italia, mentre in Campania è il secondo, dopo il tumore polmonare. Il numero di nuovi casi annui in Italia è 130 per 100.000 uomini² con un numero di cancro atteso nel 2019 di 37.000 casi; la Campania presenta tutt'ora un tasso di incidenza di circa 30 punti percentuali in meno, 108,9 per 100.000 uomini³, con un numero di 2.722 nuovi casi attesi nel 2019.

Il trend temporale di incidenza⁴ presenta un diverso andamento in Italia rispetto alla Campania: in decremento in Italia, con una riduzione annua dell'1,4 %, mentre mostra un incremento in Campania con un aumento annuo dell'1,5%.

Mortalità

Il tasso annuo di mortalità per tumore della prostata è in Italia di 33 decessi per 100.000 maschi² ed un numero di 7.214⁵ decessi rilevati nel 2015; in Campania i decessi annui per tumore della prostata

¹ I numeri del cancro in Italia 2019– AIOM -AIRTUM

² Dati AIRTUM 2009/2013 - tasso standardizzato su popolazione europea 2013.

³ Dati Registro Tumori Regione Campania - tasso standardizzato su popolazione europea 2013.

⁴ I Tumori in Italia – Trend 2003/2014 – AIRTUM 2019

sono 28,3 per 100.000 maschi³, con un numero di 639 decessi registrati nel 2015⁵. Nel confronto Italia/Campania la valutazione comparata tra tassi di incidenza (circa 30 punti percentuali in meno in Campania) e tassi di mortalità (4,7 punti percentuali in meno in Campania) può in parte essere attribuita ad una differente “pressione diagnostica” data dallo screening spontaneo, rilevata negli anni al Centro-nord, pressione che potrebbe aver comportato una maggiore quota di sovra-diagnosi di cancro.

Sia in Italia che in Campania l’andamento della mortalità⁴ è in decremento negli anni con una variazione percentuale annua di - 1,9% in Italia e di -0,4% in Campania, quest’ultimo valore non statisticamente significativo.

Sopravvivenza

La sopravvivenza dei tumori della prostata a 5 anni dalla diagnosi⁶ è pari al 91% in Italia ed all’ 88% in Campania.

Percorsi diagnostico clinici delle pazienti residenti in Regione Campania

Nel triennio 2016/2018 sono state trattati chirurgicamente per tumore della prostata 3.024 uomini⁷; di questi 1.704 (56,5% della casistica) sono stati trattati in 38 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 1.316 (43,5 % della casistica) sono stati trattati in ulteriori 146 diverse strutture extraregionali. La Rete Oncologica Regionale ha identificato soltanto 17 strutture regionali abilitate ad entrare in Rete per la chirurgia dei tumori della prostata. (vedi mappa regionale)

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

⁵ Dati ISTAT 2015

⁶ La sopravvivenza per cancro in Italia – dati AIRTUM 2016

⁷ Razionale scientifico Rete Oncologica Regione Campania – DCA 58 del 04/07/2019

- 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.

Di fatto esiste un ampio ricorso all'uso "spontaneo" del dosaggio del PSA come test di screening (auto somministrazione del test da parte di singoli individui, al di fuori di programmi di screening di popolazione) in uomini asintomatici.

Nella pratica clinica lo screening mediante il dosaggio sierico del PSA annuale è una procedura attualizzata dalle Strutture Territoriali (Presidi Ospedalieri di Base, laboratori delle ASL, Centri Diagnostici Privati in convenzione con il SSR).

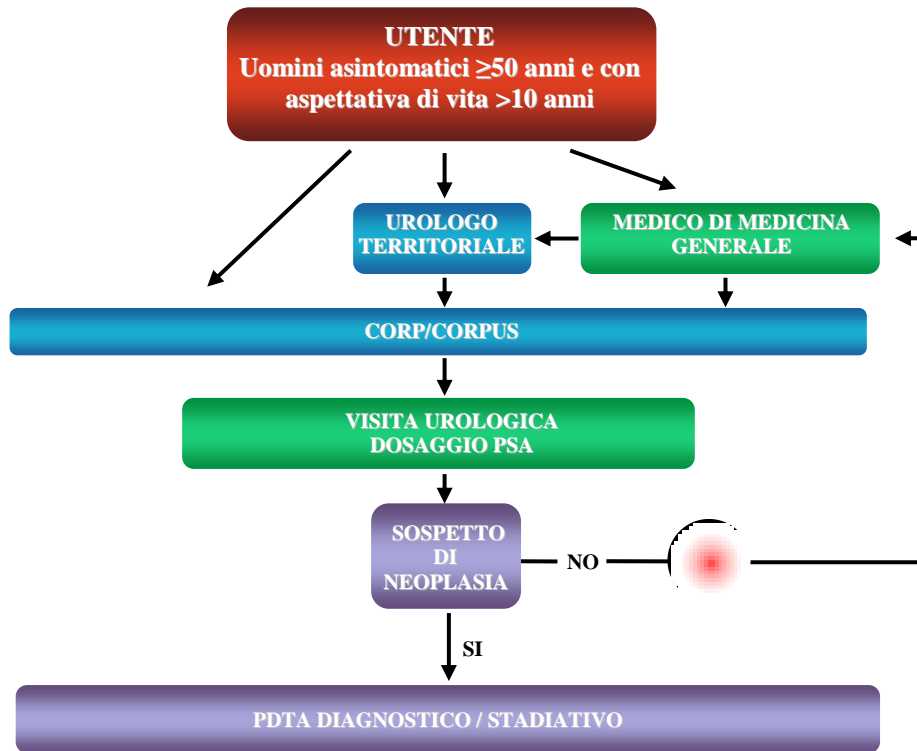
La popolazione target è rappresentata da uomini con età ≥ 50 anni asintomatici con una attesa di vita maggiore di 10 anni, purchè essi siano informati dei limitati benefici legati alla somministrazione del test.

In uomini di età compresa fra 40 e 50 anni, con fattori di rischio come la familiarità o la razza, lo screening con PSA dovrebbe essere discusso caso per caso spiegando all'interessato i potenziali rischi (sovra diagnosi-sovratrattamento) ed i possibili benefici.

Si dovrebbe invece evitare di avviare allo screening con il PSA gli individui al di sotto dei 50 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 per persone asintomatiche



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 afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o dall'urologo di I livello presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione diagnostico-terapeutica del caso da parte del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale prostatica (**Figura 2**).

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

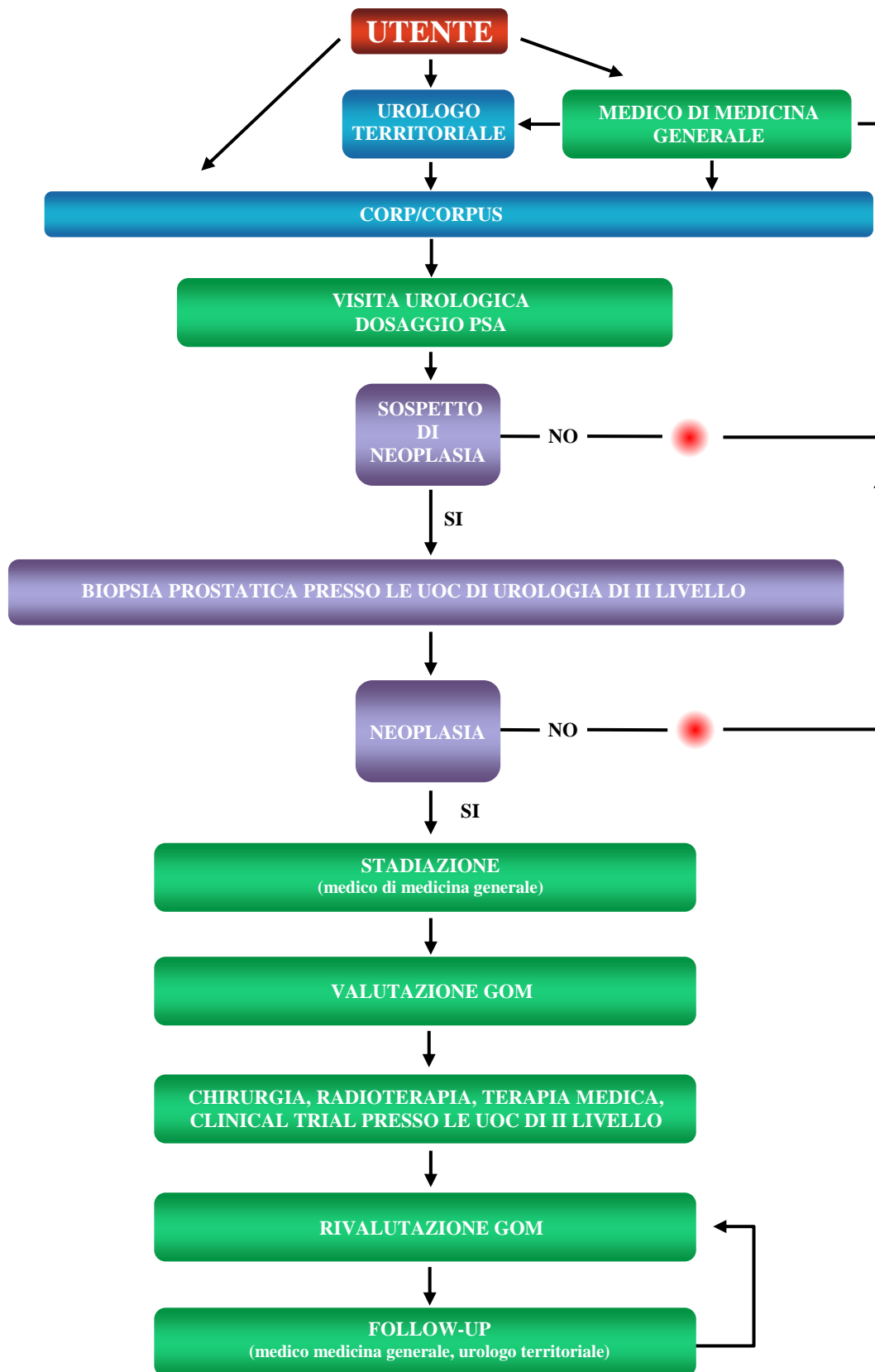
La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (oncologo, urologo, radioterapista, radiologo, anatomo-patologo, biologo molecolare, medico nucleare e psiconcologo).

L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione della biopsia prostatica (**Figura 3**) e degli eventuali esami strumentali di stadiazione (**Figura 4**) 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 sarà effettuata nei Centri di Urologia di II livello della rete entro 15 giorni.

- Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici risultino negativi per malignità, il paziente sarà re-indirizzato al percorso di screening per la diagnosi precoce della neoplasia prostatica come previsto dalle linee guida più attuali in carico al medico di medicina generale o urologo territoriale;
- 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 che provvederà alla richiesta degli esami strumentali di stadiazione (TAC total body + scintigrafia ossea) (figura 4), conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali (IOM, NCCN, ESMO) Gli esami potranno essere praticati presso i centri di I e II livello della Rete.
- Appena disponibili l'esame istologico e gli esami strumentali di stadiazione il caso sarà valutato dal GOM specialistico di patologia presso un ambulatorio dedicato alla patologia prostatica di un Centro di II livello della rete per la decisione terapeutica.

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



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 (figura 3).

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 biottiche 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 biottico).

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 sicuramente inutile dopo la conferma biottica della diagnosi

Figura 3. Diagnosi dei tumori della prostata in caso di lesione dubbia eventuale chirurgia

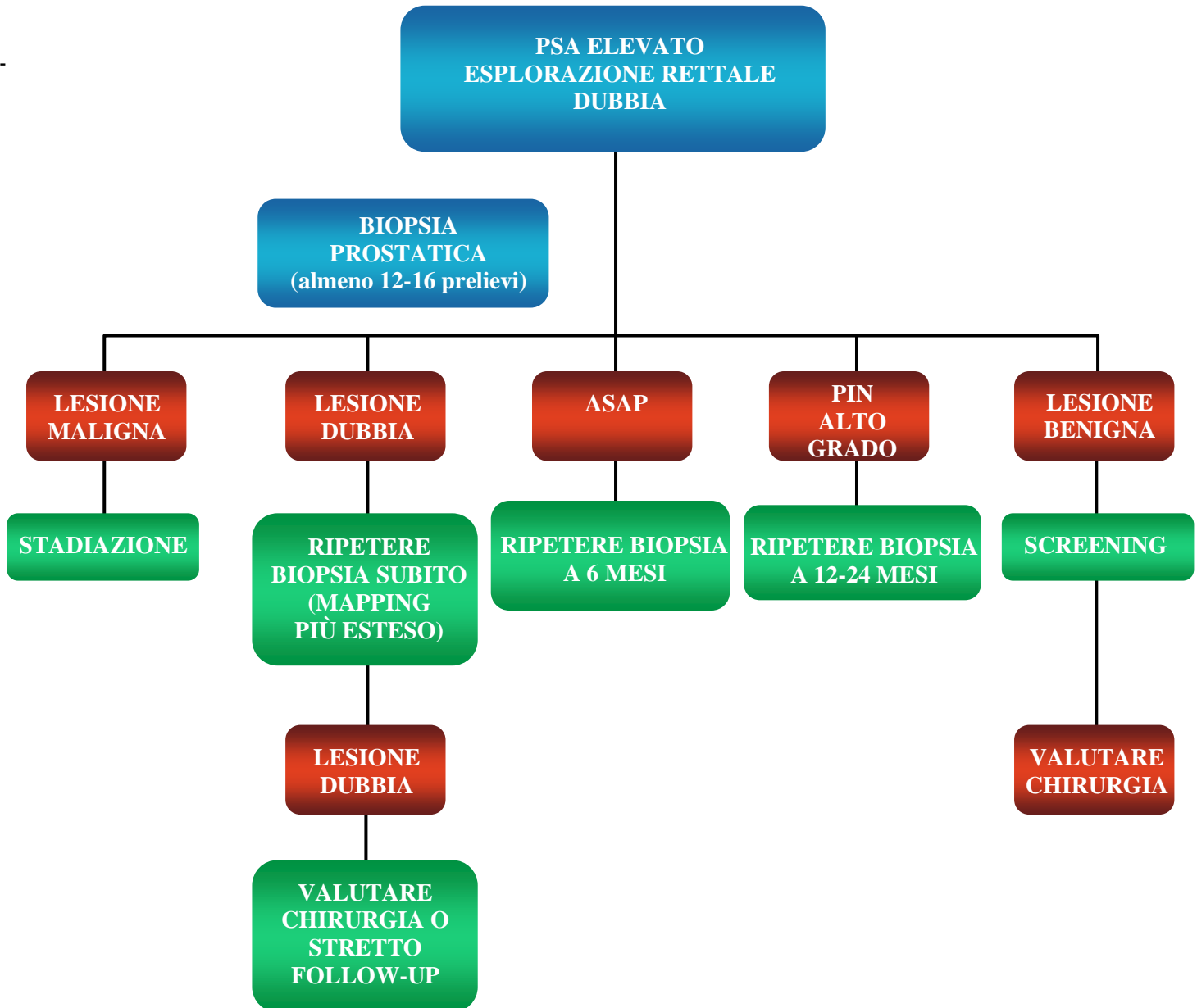


Figura 4. Stadiazione dei tumori della prostata

**IN PRESENZA DI
UNA DIAGNOSI
CERTA DI
TUMORE DELLA
PROSTATA**



- Emocromo e routine ematochimica
- Testosteronemia
- PSA totale
- TC torace/addome/pelvi con e senza mezzo di contrasto iodato
- Scintigrafia ossea ed eventuali dettagli TAC x osso dei segmenti scheletrici coinvolti dal tumore
- Ecografia addominale, soprattutto nei pazienti con insufficienza renale o che presentano controindicazioni ad eseguire TC o RMN
 - PET/TC con Colina (PSA >1) o PET-PSMA come indagine di II livello specie nel paziente M0

PERCORSO TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON NEOPLASIA PROSTATICA IN FASE PRECOCE

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 (bassissimo – basso – intermedio – alto – altissimo), in base a diverse caratteristiche (PSA alla diagnosi, Gleason score biptico, numero dei prelievi biptici 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.

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 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 5). L'utilizzo della prostatectomia in pazienti con malattie in stadio T3b e/o con coinvolgimento linfonodale e/o Gleason 8-9 rimane controverso in relazione all'alto rischio di ripresa sistemica di malattia.

Qualora si esegua una prostatectomia radicale in una malattia ad alto rischio è necessario effettuare una linfadenectomia estesa. Il trattamento chirurgico per via robotica o laparoscopia andrà eseguito nei centri di I fascia riportati nel documento di Rete Oncologica per garantire elevati standard di qualità. 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.

Radioterapia (RT)

La radioterapia è un'opzione terapeutica per il trattamento con fini di radicalità del cancro della prostata localizzato.

La tecnica d'elezione è rappresentata dalla radioterapia con intensità modulata (IMRT, "Intensity Modulated Radiotherapy") che permette, a parità di dose all'organo bersaglio rispetto alla radioterapia 3D convenzionale, una minor tossicità agli organi adiacenti alla prostata.

Il trattamento proposto può avere intento radicale (guarigione), adiuvante (post-operatorio) e di salvataggio (in caso di recidiva locale o biochimica di malattia).

Gli effetti indesiderati possono essere acuti e tardivi, la cui frequenza ed intensità variano da paziente a paziente.

Tra gli effetti acuti ricordiamo i disturbi della minzione, le alterazioni dell'alvo 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 la disfunzione erettile e la sterilità.

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

Il campo di trattamento è costituito esclusivamente dalla prostata nei pazienti con tumore a basso rischio di ricaduta, mentre coinvolge anche le vescichette seminali nei pazienti a rischio intermedio o alto (tecnica IMRT). L'uso concomitante di LH-RH analogo è raccomandato negli stadi T3 o con linfonodi positivi. Il trattamento endocrino deve essere iniziato 3 mesi prima della radioterapia e proseguito per 6 mesi o 2-3 anni a seconda di classe di rischio e tollerabilità.

Esiste la possibilità di ridurre la durata della RT a 4 settimane (tecnica di ipofrazionamento) rispetto alle 6 settimane.

La brachiterapia consiste nell'inserire direttamente nella prostata aghi che emettono radiazioni direttamente sul tumore. L'utilizzo di questa metodica può essere utilizzata come terapia esclusiva

nei bassi rischi o come boost dopo radioterapia conformazionale 3-D nei pazienti a rischio intermedio (Gleason score = 7, PSA tra 10 e 20 ng/ml). La gestione medica e radioterapica andrà effettuata nei centri di I e II livello.

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 va utilizzata laddove il paziente prostatectomizzato presenta metastasi linfonodali.

Figura 5. Percorso terapeutico pazienti con malattia localizzata

Classe di rischio	Aspettativa di vita	Terapia iniziale	Terapia adiuvante
Bassissimo <ul style="list-style-type: none"> T1c Gleason score ≤ 6 PSA < 10 ng/ml; meno di 3 frustoli biotici positivi con $\leq 50\%$ di neoplasia in ogni frustolo PSA density < 0.15 	>20 anni	<ul style="list-style-type: none"> Sorveglianza attiva o EBRT o brachiterapia o Prostatectomia radicale 	
Bassissimo	10-20 anni	Sorveglianza attiva	
Bassissimo	<10 anni	Osservazione	
Basso <ul style="list-style-type: none"> T1-T2a; Gleason score ≤ 6 PSA < 10 ng/ml 	>10 anni	<ul style="list-style-type: none"> Prostatectomia radicale o Radioterapia esterna o Sorveglianza attiva 	Se upstaging dopo chirurgia vedi classi di rischio successive
Basso	< 10 anni	<ul style="list-style-type: none"> Radioterapia esterna o Sorveglianza 	
Intermedio <ul style="list-style-type: none"> T2b-T2c Gleason 7 PSA tra 10 e 20 ng/ml 	>10 anni	<ul style="list-style-type: none"> Prostatectomia radicale o Radioterapia esterna + ADT (6 mesi-2 anni)+/- brachiterapia o brachiterapia esclusiva 	Se post chirurgia pT3a-pT3b-pT4 margini positivi: RT esterna Se post chirurgia : pN+: ADT con LH-RH analogo per almeno 2 anni
Intermedio	<10 anni	<ul style="list-style-type: none"> Radioterapia esterna + ADT (6 mesi-2 anni)+/- brachiterapia o brachiterapia esclusiva o Sorveglianza attiva 	
Alto <ul style="list-style-type: none"> T3a Gleason score tra 8 e 10 PSA > 20 ng/ml 		<ul style="list-style-type: none"> Radioterapia esterna + ADT con LH-RH analogo (2-3 anni) o Radioterapia esterna + ADT (2-3 anni)+ brachiterapia o Prostatectomia radicale con linfadenectomia pelvica (in casi selezionati) 	Post chirurgia Considerare RT esterna Se post chirurgia: pN+: ADT con LH-RH analogo per almeno 2 anni
Altissimo <ul style="list-style-type: none"> T3b-T4 Gleason primario 5 >4 biopsie con Gleason score 8-10 		<ul style="list-style-type: none"> Radioterapia esterna + ADT con LH-RH analogo (2 - 3 anni) o Radioterapia esterna + ADT (2-3 anni)+ brachiterapia o Prostatectomia radicale con linfadenectomia pelvica(in casi selezionati) o ADT esclusiva (in casi selezionati) 	Post chirurgia Considerare RT esterna Se post chirurgia: pN+: ADT con LH-RH analogo per almeno 2 anni

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 sulla loggia prostatica con fasci esterni quale trattamento di “salvataggio” dopo aver escluso la presenza di malattia a distanza.

La RT dovrebbe comunque essere iniziata prima che il PSA superi 1 ng/ml (Fig 6).

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 iniziata 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 radioterapia, radioterapia stereotassica, 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) è disponibile il farmaco apalutamide, inibitore anti-androgenico di nuova generazione.

Figura 6. Programma di controlli per pazienti con neoplasia prostatica ricadute dopo trattamento locale

TERAPIA INIZIALE	TIPO RICADUTA	TERAPIA ALLA RICADUTA
PROSTATECTOMIA RADICALE	<ul style="list-style-type: none">- Biochimica- In loggia prostatica- A distanza	<ul style="list-style-type: none">- RT di salvataggio o terapia endocrina- RT salvataggio- Terapia endocrina
RADIOTERAPIA	<ul style="list-style-type: none">- Biochimica- Localizzata alla prostatica- A distanza	<ul style="list-style-type: none">- Terapie locali (RT, HIFU, Rt stereotassica) +/- ADT- Terapie locali (RT, HIFU, Rt stereotassica) o ADT- Terapia endocrina

PERCORSO TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON NEOPLASIA PROSTATICA IN FASE AVANZATA

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 (mHSCRPC)

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'orchietomia 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 poichè 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 < 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.

Recenti 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 e/o malattia viscerale.

Il vantaggio in sopravvivenza non è stato raggiunto nei pazienti a basso volume.

Recentissimi studi hanno inoltre dimostrato nella malattia ormono-sensibile un vantaggio di sopravvivenza con Abiraterone (inibitore della sintesi del testosterone), apalutamide ed enzalutamide (antiandrogeni di nuova generazione). Al momento questi ultimi 3 farmaci non hanno ottenuto la rimborsabilità per la malattia ormono-sensibile.

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 (140 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. La risposta al trattamento deve essere effettuata con esami strumentali (da ripetere lo stesso esame radiologico eseguito precedentemente), sintomi (dolore in particolare) e valore del PSA, tenendo presente che un iniziale aumento del PSA non deve fare interrompere la terapia utilizzata (temporaneo PSA flare). La terapia con LH-RH analogo viene proseguita in corso di chemioterapia, con lo scopo di agire sulle cellule tumorali ancora sensibili al testosterone.

Recenti studi hanno dimostrato che l'apalutamide, la darolutamide e l'enzalutamide ritardano la comparsa delle metastasi nei pazienti CRPC, M0 e con PSADT <10 mesi.

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 o RADIUM223.

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.

Il farmaco viene somministrato per via endovenosa in Medicina Nucleare da personale esperto (una volta al mese per 6 volte).

Non esistono ad oggi studi di confronto tra questi tre trattamenti, né esistono marcatori predittivi di risposta certi (ci sono studi in corso per valutare l'espressione di ARV7, BRCA, RB, la cui positività indicherebbe una malattia più aggressiva).

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.

Non ci sono altri farmaci che hanno dimostrato un vantaggio in sopravvivenza di questi pazienti. In questi casi è possibile inserire un paziente in un trial clinico sperimentale.

Promettenti sono i risultati con gli inibitori di PARP (olaparib) e con 177-LU-PSMA (terapia radiometabolica) in pazienti altamente pretrattati.

Ruolo importante spetta al denosumab e bifosfonati (acido zoledronico) nei pazienti CRPC con lesioni ossee, così come la radioterapia a scopo antalgico su una lesione ossea sintomatica.

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 7). 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.

Figura 7. Programma di controlli per la malattia avanzata

CATEGORIE	VALUTAZIONI PRINCIPALI	VALUTAZIONI AGGIUNTIVE
Recidiva biochimica trattata con terapia endocrina	<ul style="list-style-type: none"> - Visita +PSA ogni 6 mesi - Scintigrafia ossea ogni 12 mesi o se incremento del PSA - TC torace-addome pelvi ogni 12 mesi o se incremento del PSA - PET/TC colina/PSMA in casi selezionati 	<ul style="list-style-type: none"> - Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 12 mesi - Densitometria ossea ogni 24 mesi per controllo osteoporosi - Visita cardiologica ogni 12 mesi o in base all'evoluzione clinica
Malattia metastatica in terapia endocrina	<ul style="list-style-type: none"> - Visita + PSA + esami ematochimici ogni 4-6 mesi - Scintigrafia ossea ogni 6-12 mesi o in base ad andamento del PSA e alla clinica - TC torace-addome pelvi ogni 6-12 mesi o in base all'andamento del PSA e alla clinica - PET/TC colina/PSMA in casi selezionati 	<ul style="list-style-type: none"> - Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 12 mesi - Visita cardiologica ogni 12 mesi o in base all'evoluzione clinica
Malattia metastatica in terapia con chemioterapia/ormonoterapia di nuova generazione	<ul style="list-style-type: none"> - Visita +PSA + esami ematochimici ogni ciclo - Scintigrafia ossea ogni 6 mesi o in base ad andamento del PSA e alla clinica - TC torace-addome pelvi ogni 4-6 mesi o in base all'andamento del PSA e alla clinica - PET/TC colina in casi selezionati 	<ul style="list-style-type: none"> - Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 12 mesi - Visita odontoiatrica se in terapia con bifosfonati o denosumab basale o in base all'evoluzione clinica - Visita cardiologica ogni 12 mesi o in base all'evoluzione clinica

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).

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 è possibile effettuare la PET/TC con Colina, esame sensibile per riconoscere la sede della recidiva soprattutto quando il PSA è $>1\text{ng/ml}$; più sensibile, seppur poco diffusa sul territorio regionale, sembra essere la PET/PSMA 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 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.

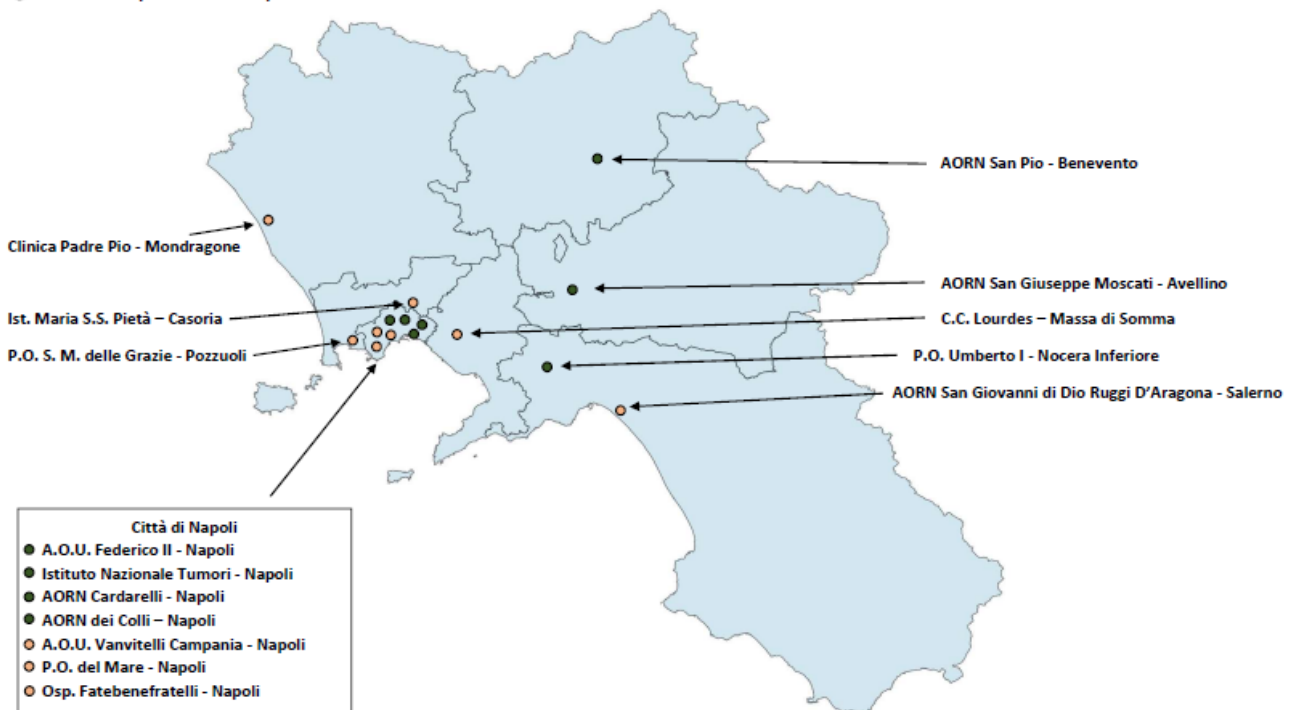
Figura 8. Programma di controlli per pazienti con neoplasia prostatica pregressa localizzata o localmente avanzata

CATEGORIE	VALUTAZIONI PRINCIPALI	VALUTAZIONI AGGIUNTIVE
Malattia localizzata trattata con chirurgia o RT con intento guaritivo	Visita + PSA semestrale	- visita andrologica se deficit funzione erettile
Malattia localizzata trattata con chirurgia o RT con intento guaritivo + ADT	Visita + PSA semestrale	- profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 12 mesi - densitometria ossea ogni 24 mesi per controllo osteoporosi - visita cardiologica ogni 12 mesi o in base all'evoluzione clinica

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, NCCN, EAU).

RETE ONCOLOGICA CAMPANIA - PDTA Tumore della Prostata
Strutture regionali abilitate ad entrare in rete

- Rete – cut off > 30
- Osservazione per triennio 2019/2021



Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- Il primo accesso al GOM per tumore della prostata avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campania
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campania.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 28 giorni** dall'intervento chirurgico.

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	G Di Lorenzo, G Carteni, G Facchini, P Muto, V Borzillo, V Mirone
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM, CIPOMO con coordinamento della revisione da parte di C Savastano, G Colantuoni

Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA

PDTA prostata	<ul style="list-style-type: none"> - si suggerisce, avendo molto apprezzato la completezza di interesse verso le aree di bisogno quale trattamento precoce del dolore e sostegno psicologico anche per i care-giver, di approfondire il capitolo "Accoglienza" esprimendo modalità e scopi della cooperazione tra organizzazioni di pazienti e personale sanitario - si suggerisce di inserire chiari riferimenti operativi alle azioni previste dal DL 22 del 2017 sul DAT - si suggerisce una stabile proposta collaborativa tra il GOM e le organizzazioni di volontariato per campagne di informazione e divulgazione della cultura della prevenzione mirate per ampie aree a rischio della popolazione maschile
---------------	---