

## PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

### Sommario

1	Scopo e campo di applicazione .....	3
2	Terminologia e acronimi .....	3
3	Criteri di ingresso .....	3
4	Criteri di uscita .....	3
5	Fasi del PDTA.....	4
5.1.	Screening e diagnosi precoce .....	4
5.2.	Biopsia prostatica .....	4
5.3.	Imaging (fase diagnostica iniziale).....	5
5.4.	Valutazione multidisciplinare .....	5
5.5.	Sorveglianza attiva (SA) .....	14
5.6.	Prostatectomia radicale .....	14
5.6.1.	Riabilitazione Sessuale dopo PR.....	14
5.6.2.	Valutazione Fisiatrice .....	14
5.7.	Radioterapia esclusiva radicale (RT).....	15
5.8.	Follow up per malattia localizzata.....	16
5.9.	RT di salvataggio per recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale .....	16
5.10.	Terapia ormonale per ripresa biochimica dopo prostatectomia radicale .....	17
5.11.	Terapia di salvataggio dopo radioterapia con intento radicale.....	17
5.12.	Terapia ormonale (ADT) .....	17
5.12.1.	Ristadiazione e follow-up per progressione biochimica durante ADT.....	18
5.13.	Terapia medica per malattia avanzata (M1) .....	18
5.13.1.	Malattia metastatica sensibile alla castrazione .....	18
5.13.2.	Malattia resistente alla castrazione (CRPC) .....	19
5.13.3.	Paziente Anziano .....	20
5.13.4.	Trattamento delle metastasi scheletriche .....	20
5.13.5.	Trattamenti Radioterapici nella malattia avanzata .....	20
5.13.6.	Affidamento al MMG o all'Urologo del territorio.....	21
5.13.7.	PDTA nella ripresa di malattia (prima recidiva) dopo trattamento ad intento radicale .....	21
5.14.	Il paziente metastatico .....	21
5.15.	Cure palliative.....	25
5.15.1.	Integrazione tra Oncologia e Cure Palliative .....	25
5.15.2.	Criteri maggiori per l'invio di un paziente a un ambulatorio di cure palliative per pazienti esterni. 25	
6	monitoraggio e revisione del PDTA.....	26

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

7	Destinatari, distribuzione ed accessibilità .....	26
8	Documenti di riferimento .....	26
9	Specifiche attuale revisione .....	27

## 1 Scopo e campo di applicazione

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

Questo lavoro rappresenta una sintesi condivisa dai vari professionisti coinvolti nel trattamento della patologia, partendo dalle Linee Guida che hanno rappresentato i principali riferimenti per la sua elaborazione.

Nel documento sono analizzati i passaggi fondamentali del percorso: accesso e gestione della fase diagnostica, trattamento primario, terapia adiuvante, follow-up, gestione delle recidive della malattia metastatica, riabilitazione, terapie palliative.

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

Considerata la *mission* dell'Istituto, verrà favorita la partecipazione di pazienti a studi clinici e alla ricerca traslazionale.

## 2 Terminologia e acronimi

Acronimo	Definizione
PSA	Antigene Prostatico Specifico
TRUS	Ecografia trans-rettale
RM	Risonanza Magnetica
MMG	Medico di Medicina Generale
HGPIN	neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado
ASAP	proliferazione atipica a piccoli acini
PET/CT	Tomografia ad emissione di positroni/Tomografia computerizzata

## 3 Criteri di ingresso

- Sospetto o diagnosi di tumore della prostata

## 4 Criteri di uscita

- Invio del paziente in altro centro per studio clinico
- Affidamento del paziente all'oncologia prossima al domicilio
- Affidamento del paziente ai servizi territoriali di cure palliative prossimi al domicilio
- Decesso
- Riaffidamento del paziente al MMG di riferimento al termine del follow up oncologico

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

## 5 Fasi del PDTA

### 5.1. Screening e diagnosi precoce

È molto dibattuto il ruolo dello screening nel tumore della prostata. Considerando il rischio di sovra diagnosi che l'utilizzo del PSA, come esame di screening, potrebbe innescare, si evidenziano alcuni aspetti essenziali:

-Screening di popolazione: nonostante alcune evidenze di efficacia, un programma di screening di popolazione è sconsigliato sia per il rapporto tra benefici e possibili (rilevanti) effetti negativi, che sul piano della sovradiagnosi e del sovratrattamento. 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 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.

### 5.2. 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. L'operatore può scegliere di aggiungere altri prelievi biotipici 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, linfovaskolare ed extraprostatica
- Lesioni associate: carcinoma intraduttale, HGPIIN (focale, multiplo), ASAP, PINATYP, infiammazione ed atrofia. Immunofenotipizzazione in specifici scenari diagnostici (cancro minimo, simulatori di malignità): citocheratina 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.

### 5.3. 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:

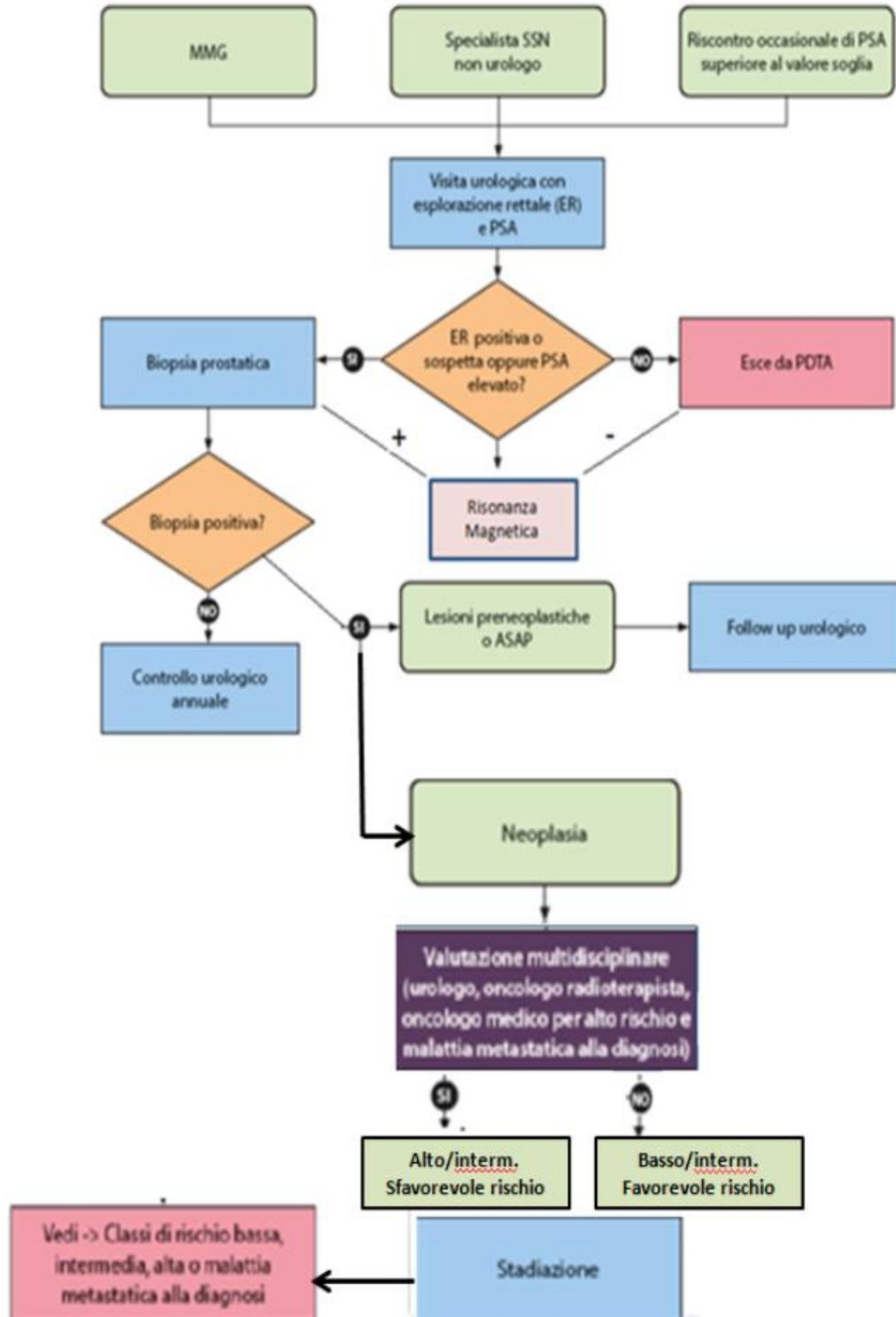
- Sequenze T2 dipendenti
- Sequenze in Diffusione (Diffusion Weighted Imaging – DWI);
- Sequenze dinamiche con somministrazione di mezzo di contrasto (Dynamic contrast-enhanced imaging-DCE).

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 v2 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 biptico 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 biptico 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. In alcune classi di rischio alte si può ricorrere alla PET/CT con colina vista la buona sensibilità dell'esame soprattutto in ambito scheletrico e linfonodale. 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 biptico 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 Salvo i casi a basso rischio, è consigliato effettuare Rx Torace, TC addome-pelvi (o Torace-Addome– pelvi) con MDC e scintigrafia ossea; in alternativa alla TC può essere effettuata una RM addome in toto con MDC.

### 5.4. Valutazione multidisciplinare

È 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. 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).



**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

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

identificare i sottogruppi di pazienti a rischio di recidiva biochimica. L’NCCN ha cercato di suddividere ulteriormente le classi di rischio in modo da poter meglio codificare i pazienti. Tre sono le classi di rischio:

**a) RISCHIO BASSO** (tutti e tre parametri presenti): Valori di PSA pre-trattamento  $\leq 10$ ng/ml, Gleason Score su biopsia  $< 7$ , Stadio clinico cT1-T2a.

NCCN: Rischio molto basso: T1c e Gleason=6 e PSA $<10$  ng/ml; meno di 3 frustoli positivi e meno del 50% di infiltrazione di ogni singolo frustolo e PSA density $<0,15$  ng/ml/g

NCCN: Rischio basso: T1-T2a e Gleason=6 e PSA $<10$ ng/ml

**b) RISCHIO INTERMEDIO** (almeno un parametro presente): Valori di PSA fra 10 e 20ng/ml, Gleason score su biopsia = 7, Stadio clinico cT2b-cT2c.

NCCN: Rischio intermedio favorevole: T2b-T2c o Gleason =6 o 3+4 o PSA tra 10 e 20 ng/ml: uno di questi parametri con associato sia un Gleason 6 o 3+4 e meno del 50% delle biopsie positive

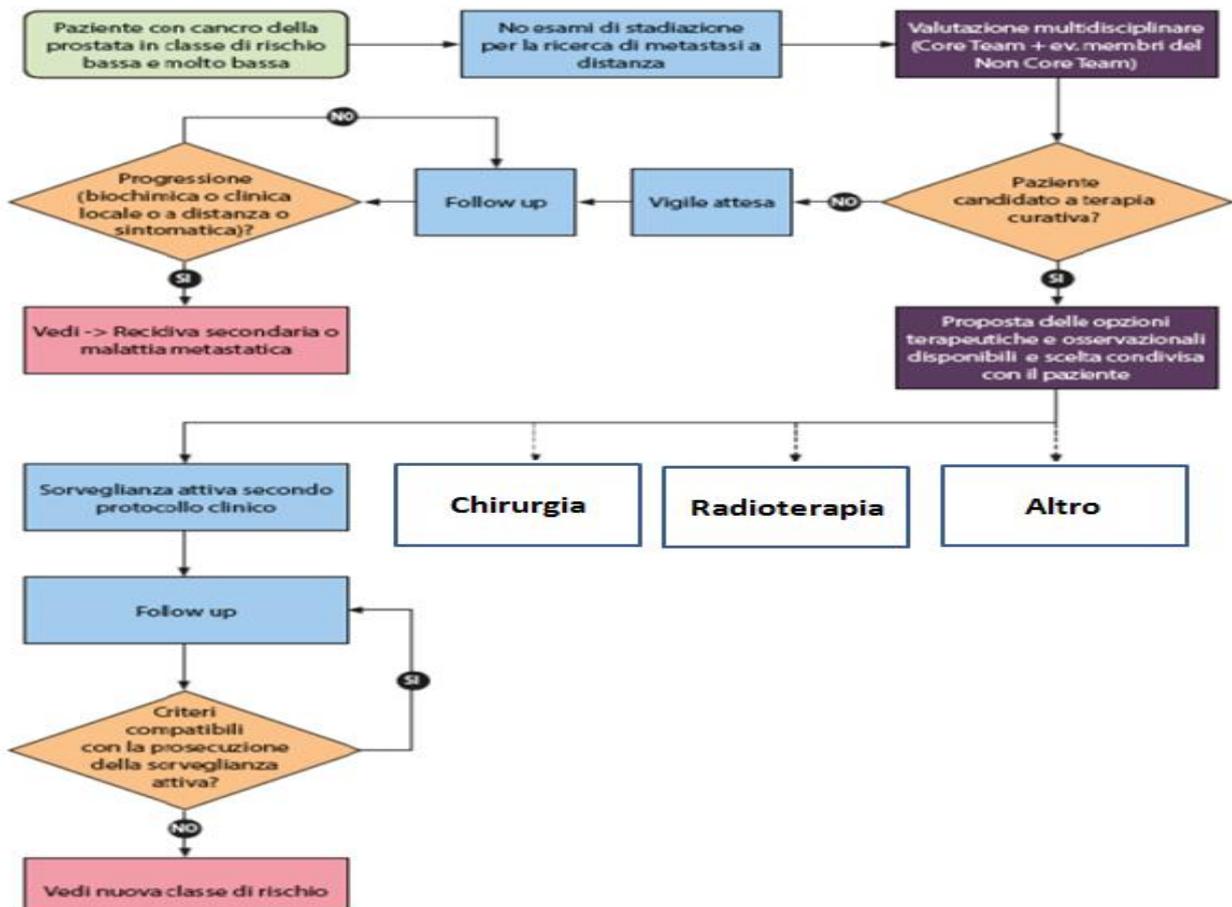
NCCN: Rischio intermedio sfavorevole: T2b-T2c, Gleason 3+4 e 4+3 e PSA tra 10 e 20ng/ml: 2°3 di questi parametri con un Gleason 4+3 e piu’ del 50% dei frustoli positivi

**c) RISCHIO ALTO** (almeno un parametro presente): Valori di PSA  $> 20$ ng/ml, Gleason Score su biopsia  $> 7$ , Stadio clinico cT3-4

NCCN: Rischio alto: T3 o Gleason $>7$  o PSA $>20$  ng/ml

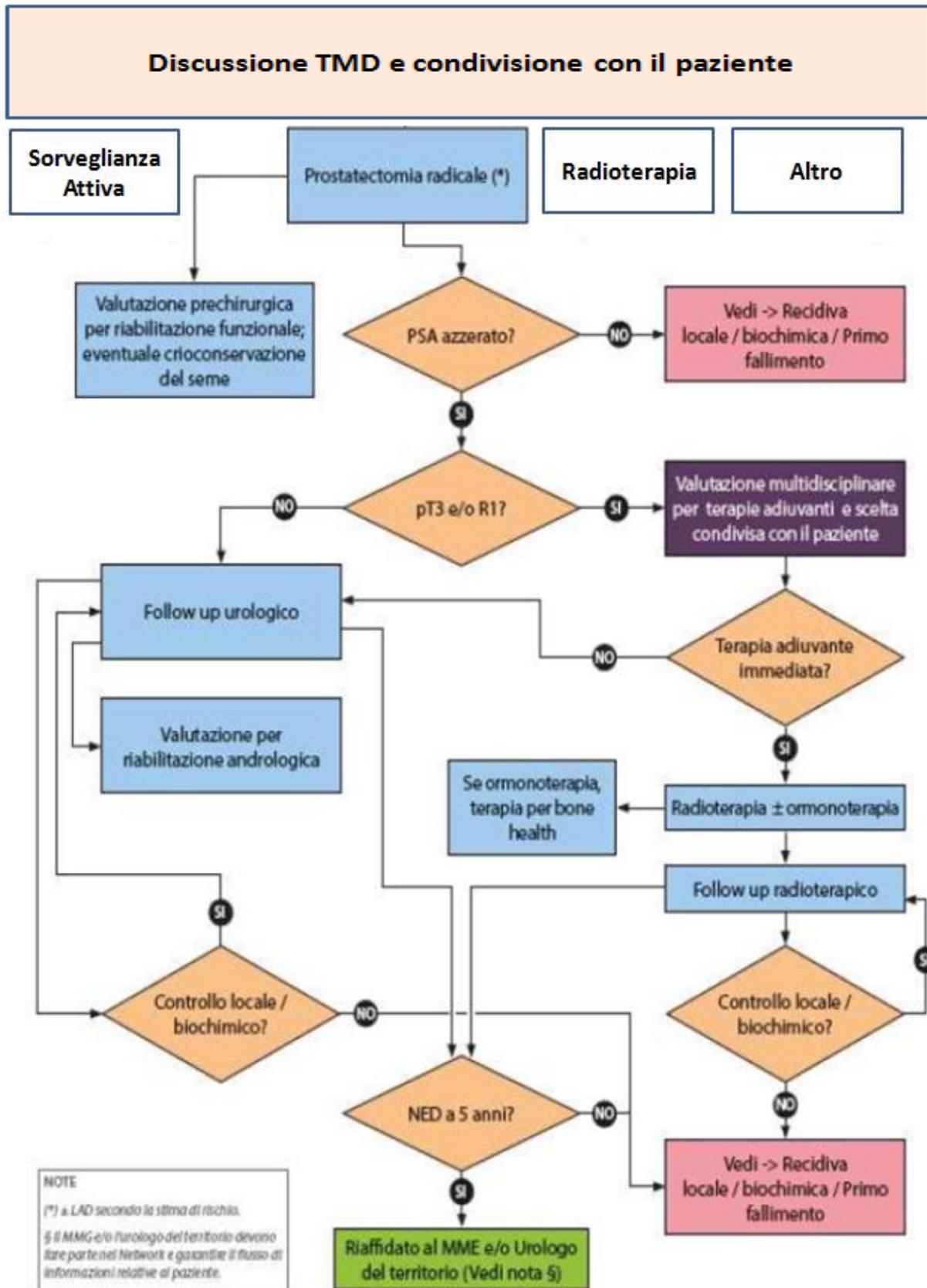
NCCN: Rischio molto alto: T3b o T4, Pattern primario del Gleason=5, piu’ di 4 frustoli a Gleason  $>7$

**a) RISCHIO BASSO**



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

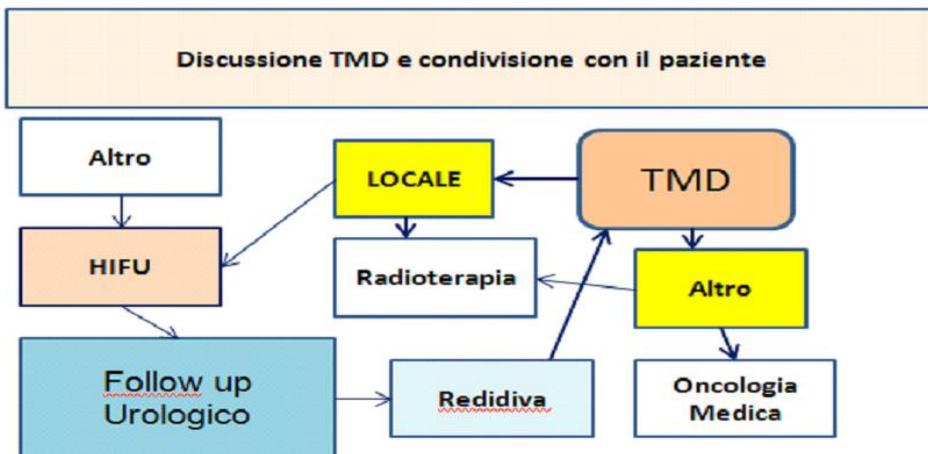
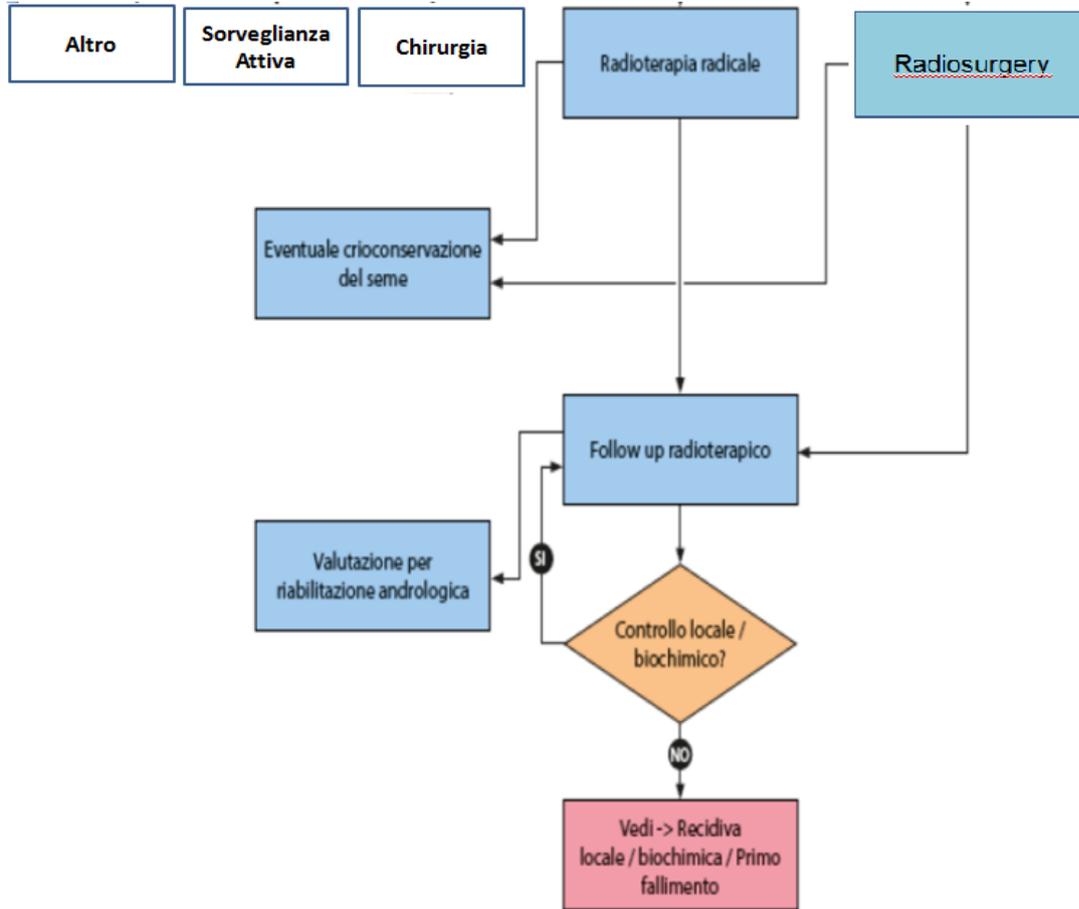
Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

**Discussione TMD e condivisione con il paziente**

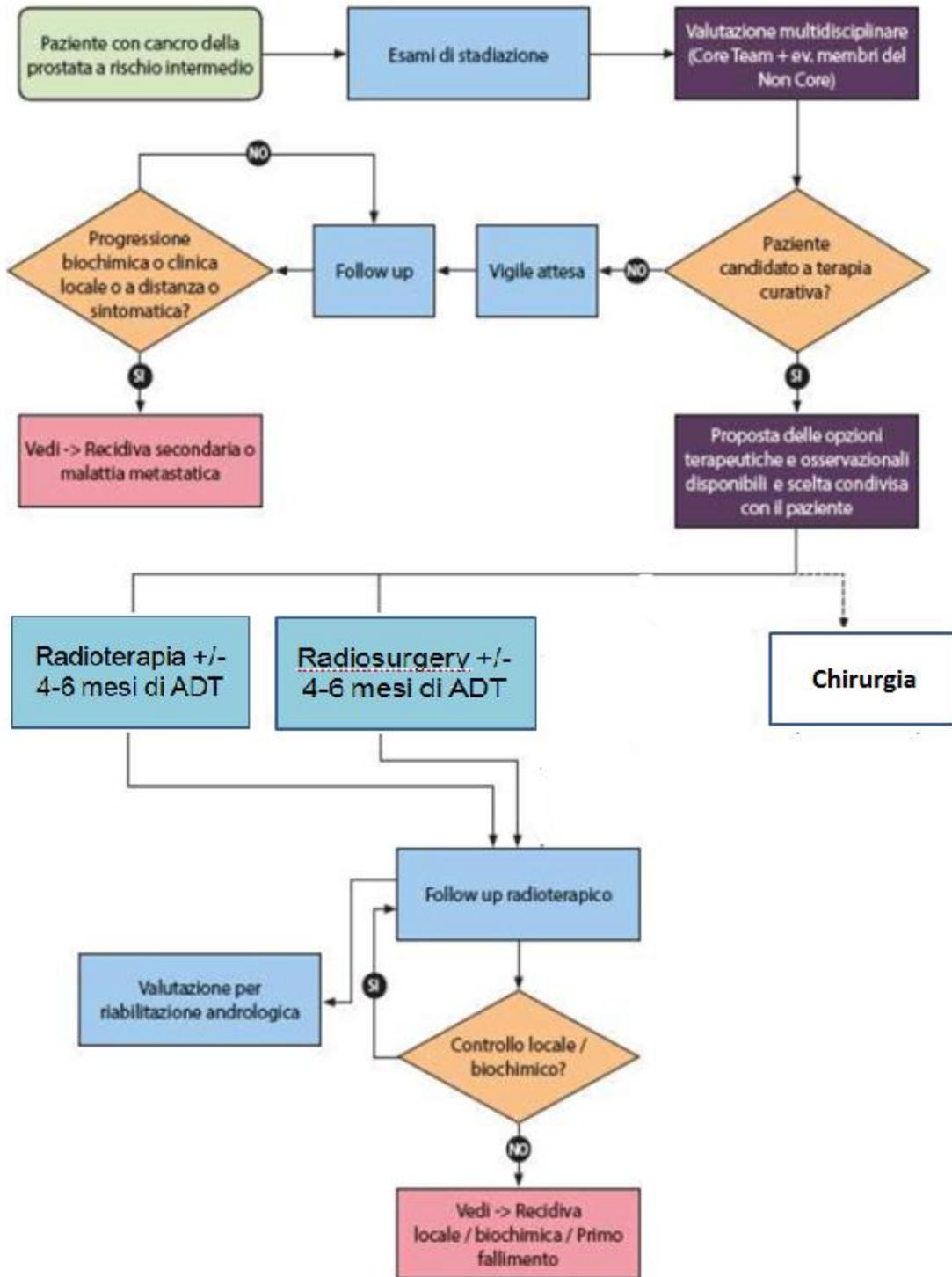


La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

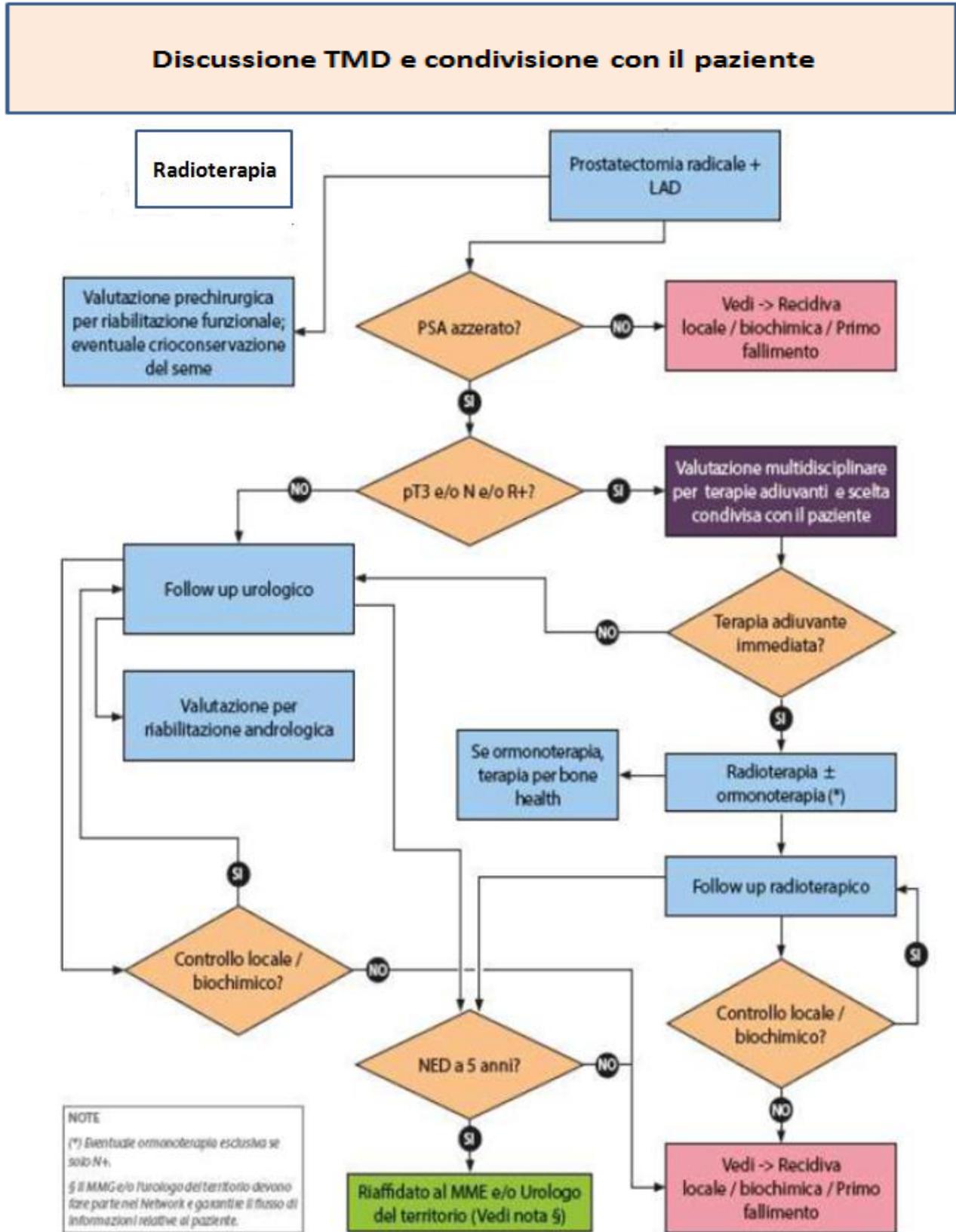
**B) RISCHIO INTERMEDIO**

**Discussione TMD e condivisione con il paziente**



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

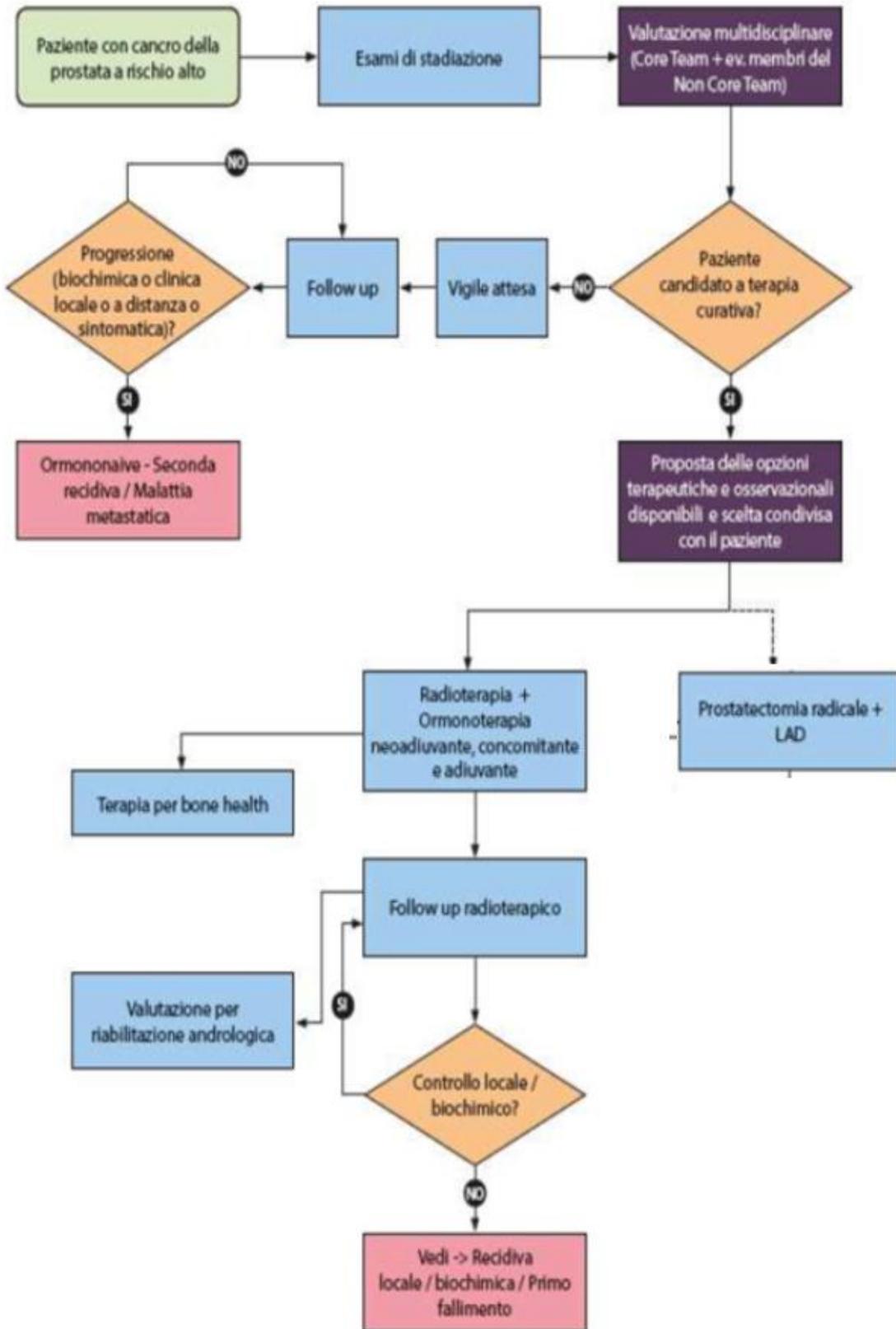
Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

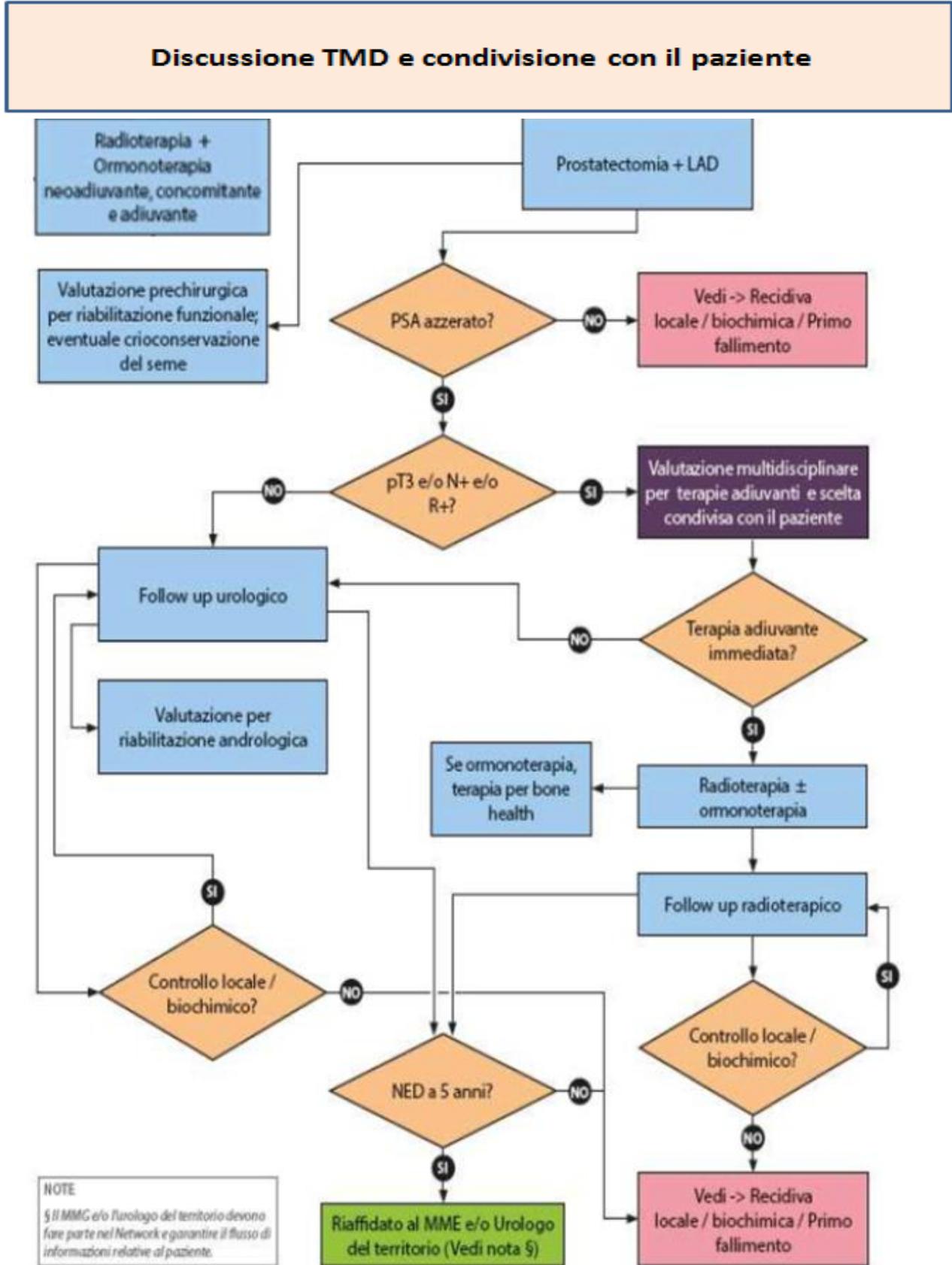
Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

**c) RISCHIO ALTO**



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà della CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

## 5.5. Sorveglianza attiva (SA)

La SA può essere proposta solo a pazienti selezionati:

- Rischio molto basso di progressione
- Aspettativa di vita superiore a 10 anni
- Stadio clinico T1-2
- Gleason score 6
- PSA  $\leq 10$  ng/ml
- $\leq 2$  frustoli biotici coinvolti da carcinoma.

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 nel caso di più di due frustoli positivi. 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 viene 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,
- Re-biopsie di saturazione, previa RMmp. La prima entro 12 mesi dalla biopsia diagnostica.

## 5.6. 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. Con l'ausilio di nomogrammi utili a predire la probabilità di metastasi linfonodale, la linfadenectomia è indicata quando tale probabilità raggiunge/supera la soglia del 5%.

L'intervento può essere eseguito con tecnica "aperta" (PRA), oppure con tecniche "miniinvasive", 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 fronte 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).

### 5.6.1. 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). È 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.

### 5.6.2. Valutazione Fisiatrica

Nel caso di eventuali complicanze dopo PR: comparsa di linfedema o persistenza di incontinenza

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

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 Fisiatrica per prescrizione di eventuale ausilio elastocompressivo. Il paziente con incontinenza lieve viene rivalutato dopo circa 45 giorni; se incontinente moderato-severo viene 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 effettua un'ulteriore valutazione fisiatrica.

## 5.7. Radioterapia esclusiva radicale (RT)

**A) Radioterapia a fasci esterni:** la RT ad intento radicale trova indicazione, da sola o associata alla terapia ormonale, in tutte le classi di rischio con risultati paragonabili per sopravvivenza globale e qualità di vita alla chirurgia.

La RT prevede l'impiego di tecniche a modulazione di intensità (IMRT – Intensity Modulated Radiotherapy, VMAT, Tomotherapy); unitamente alla tecnica IGRT (Image Guided Radiotherapy), requisito essenziale per dosi  $\geq 78$  Gy erogati in frazionamento convenzionale.

L'impiego di markers fiduciali radio-opachi, transponders elettromagnetici, migliora la precisione del trattamento. L'applicazione di gel distanziatore può ridurre la tossicità rettale.

Una dose di 74–78 Gy, alla ghiandola prostatica ed alla base delle vescichette seminali, è sufficiente a garantire il controllo locale di malattia in pazienti a basso rischio. In pazienti a rischio intermedio o alto, la dose deve essere  $> 78$  Gy erogati in frazionamento convenzionale. L'uso di regimi di ipofrazionamento moderato biologicamente equivalenti (ad es. 60 Gy in 20 frazioni, 70 Gy in 28 frazioni da 2,5 Gy o altri) sulla scorta dei dati di letteratura, e da considerare di uso routinario. Un trattamento con SBRT/ipofrazionamento a dosi elevate ( $\geq 6.5$  Gy per frazione) può essere considerato, in casi selezionati a rischio intermedio/basso, laddove esista una adeguata strumentazione e background. L'irradiazione delle catene linfonodali è suggerita nei casi a rischio intermedia e consigliata in quelli a rischio elevato, anche se non trova consenso unanime e in letteratura non ha ancora dimostrato evidenti vantaggi a fronte di maggiore tossicità. Anche in tale eventualità è raccomandato l'impiego di tecniche di modulazione di intensità della dose.

La terapia ormonale (ADT) deve essere inserita in un programma di radicalità terapeutica sia nel basso rischio (eventualmente 4 mesi a scopo citoreducente), nel rischio intermedio (4-6 mesi) che nell'alto rischio (24 mesi).

**B) Radiosurgery:** Un trattamento con SBRT/ipofrazionamento a dosi elevate ( $\geq 6.5$  Gy per frazione) viene riservato a casi selezionati che rientrano nel rischio intermedio/basso. È indispensabile avere una RM a disposizione per poter fondere le immagini della Tc di simulazione e quelle della RM, anche senza mdc. L'erogazione di terapie radicali in sole 5 frazioni di trattamento, prevede l'utilizzo sia di rectal spacer che di fiducial markers. Il rectal spacer, un gel introdotto tra la prostata ed il retto, posizionato dal radiologo interventista, ha la prerogativa di solidificarsi in sede evitando movimenti della prostata e consentendone un distacco dal retto di circa 1,5 cm. Questo Gel tende a riassorbirsi dopo 3 mesi completandone il riassorbimento dopo 6 mesi. Tale spacer consente trattamenti ancora più concentrati (stereotassi) nei quali la limitazione della tossicità al retto con lo spacer ed il preciso posizionamento con i markers fiduciali, sono tasselli fondamentali per una qualità e sicurezza del trattamento.

**C) Radioterapia Adjuvante (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 non prima dei 4 mesi e/o al massimo 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, in attesa dei risultati degli studi clinici in corso, 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 adjuvante). È consentito un trattamento con ipofrazionamento moderato e dosi di 62.5 -65 Gy in 25-26 frazioni.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

**D) Radioterapia di Salvataggio (SRT):** trova indicazione in caso di documentata ripresa biochimica o clinica di malattia, in pazienti non precedentemente sottoposti a RT. La Recidiva biochimica è tale per valori di PSA > 0,2 ng/mL, o secondo le più recenti linee guida, per 3 aumenti consecutivi anche per PSA < 0,2 ng/mL. I risultati migliori nella SRT sembrano associati a valori di PSA < 0,5 ng/mL e in genere < 1 ng/mL. Il trattamento di salvataggio deve essere eseguito quanto più precocemente possibili. In base allo sede e alle caratteristiche biologiche della neoplasia, in alcuni casi, potrà essere considerata l'eventuale associazione con terapia ormonale. È consigliabile eseguire il trattamento con moderne tecniche di radioterapia ad intensità modulata (IMRT/VMAT/Tomotherapy), con somministrazione di 70-76 Gy (35/38 frazioni). In alternativa possono essere impiegati schemi di moderato ipofrazionamento come una dose di 65 Gy in 26 frazioni. L'irradiazione delle catene linfonodali pelviche è una opzione da proporre (in associazione a terapia ormonale) nei pazienti pN1 o con elevato rischio di coinvolgimento linfonodale in assenza di una adeguata linfadenectomia.

### 5.8. Follow up per malattia localizzata

In pazienti sottoposti a chirurgia radicale, il valore di PSA deve risultare indosabile (<0,2 ng/ml). In considerazione dell'emivita del PSA, la prima valutazione postoperatoria dovrebbe essere effettuata a distanza di 30, 60 e 90 giorni dall'intervento, in modo da intercettare precocemente eventuali PSA ancora elevati in post chirurgia. 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. Dopo chirurgia radicale, 3 aumenti consecutivi a distanza di almeno 4 settimane, anche con valori < 0,2 ng/ml, definiscono un quadro di recidiva biochimica di malattia. 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, per questo serve sempre un ulteriore controllo prima di definirne l'incremento. 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.

Dopo una radioterapia radicale, i controlli del PSA devono essere eseguiti ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi fino al 5° anno ed annualmente dopo. In caso di associazione con la ADT, la valutazione temporale parte dal termine della ADT.

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 o metaboliche 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.

### 5.9. RT di salvataggio per recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale

Il paziente sottoposto a PR che presenti 3 incrementi successivi del PSA anche < 0,2 ng/ml, deve 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. Una ristadiatione, in caso di recidiva oltre 2 anni dall'intervento chirurgico, con un PSADT > 12 mesi, un Gleason < 8 ed uno stadio < pT3bN0, non ha ragione ad essere eseguita. Negli altri casi valutare i singoli parametri.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Una ADT, concomitante e sequenziale alla radioterapia, con LH-RH analogo, va valutata caso per caso alla luce dei dati dello studio Getug (6 mesi) o RTOG (24 mesi).

### 5.10. Terapia ormonale per ripresa biochimica dopo prostatectomia radicale

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. 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**.

### 5.11. Terapia di salvataggio dopo radioterapia con intento radicale

La recidiva biochimica, in presenza di prostata in sede, è definita da un aumento del PSA  $\geq 2$  ng/ml rispetto al *nadir* raggiunto dopo il completamento della RT. È indispensabile eseguire una ristadiazione con PET. In caso di PET positiva solo a livello prostatico, le opzioni terapeutiche sono:

- reirradiazione con stereotassi nella sede captante e dose di 35 Gy in 7 frazioni. Il pz esegue la TC simulazione, verranno fuse le immagini della TC con quelle della PET e viene pianificato il trattamento;
- HIFU: caso da portare al meeting, se candidato fa una biopsia della sede di ripresa e, se confermata istologicamente la recidiva, esegue una TURP propedeutica all'HIFU;
- Crioterapia: non indicata una TURP, viene contattato il centro più vicino per una valutazione. In caso di oligoricorrenza: valutazione nel TMD di una terapia sulle recidive +/-ADT.

Recidiva sistemica: valutazione nel TMD per terapia sistemica:ADT+/- Altro (Doce, ARTA).

### 5.12. Terapia ormonale (ADT)

Il trattamento ormonale prevede la somministrazione orale di un antiandrogeno periferico (Bicalutamide 50 o 150 mg), un analogo LHRH mensile o trimestrale o un antagonista LHRH mensile.

Il trattamento con ADT 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).

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

### 5.12.1. Ristadiazione e follow-up per progressione biochimica durante ADT

In pazienti sottoposti a terapia endocrina, si consiglia di effettuare visita di controllo clinica con PSA e testosterone 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 PETTC con Colina può essere utilizzata in pazienti selezionati con PSA >1.0ng/ml, mentre la detection rate della PET-PSMA è molto maggiore per valori di PSA < 1,00 ng/ml.

## 5.13. Terapia medica per malattia avanzata (M1)

### 5.13.1. Malattia metastatica sensibile alla castrazione.

La sopravvivenza mediana stimata dei pazienti con carcinoma prostatico, a partire dal riscontro di metastasi (ricidiva 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 associata o meno, in relazione al carico di malattia, al Docetaxel o ai farmaci di nuova generazione.

L'orchietomia rimane un'opzione in pazienti selezionati (es. scarsa *compliance* alla somministrazione periodica del farmaco, difficoltà logistiche di spostamento, etc.). L'obiettivo del trattamento con LH-RH analoghi è quello di ottenere stabilmente livelli di T pari o <50 ng/dl (1,7 nmol/l) o < 20 ng/dl (1 nmol/L). L'efficacia del trattamento antiandrogenico va documentata con periodico monitoraggio dei valori del T sierico.

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, e tuttavia noto da studi randomizzati che il solo anti-androgeno non ha dato una equivalente sopravvivenza rispetto alla deprivazione androgenica con LH-RH analogo.

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

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 15 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 cervicouretrale 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 testosterone, può essere aggiunto, in casi estremamente selezionati e con aspettativa di vita < 1 anno, un farmaco anti-androgeno, anche se non ci sono evidenze di un

---

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

miglioramento della sopravvivenza cancro specifica con questa strategia, e la durata del controllo di malattia e in genere di breve durata.

Pazienti con malattia metastatica ormono-sensibile alla diagnosi e buon PS, possono essere candidati, in caso di elevato carico di malattia (criteri Chaarted o Stampede) a trattamento combinato di deplezione androgenica e chemioterapia precoce con 6 cicli di 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 terapeutico.

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. In caso di malattia mHSPC non candidabile a Docetaxel, deve essere preso in considerazione un trattamento con Apalutamide, Enzalutamide o Abiraterone, a breve anche il Darolutamide sarà registrato in questo setting.

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).

### 5.13.2. 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 e 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 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 LHRH 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 e tra non molto apalutamide e darolutamide). 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

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà della CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**

richiesta di rimborso tramite mobilità intra-regionale. Le ultime note dell'EMA del 13 luglio 2018, consentono l'utilizzo del Radio 223 in ionoterapia in pazienti con almeno 6 metastasi ossee sintomatiche, senza metastasi viscerali note, in progressione dopo almeno due precedenti linee di terapia sistemica per mCRPC o inelleggibili per qualsiasi altro trattamento sistemico disponibile nel mCRPC.

### 5.13.3. Paziente Anziano

Per i pazienti anziani (età  $\geq 70$  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 comorbidità che la terapia farmacologica domiciliare devono essere attentamente valutate prima di ogni Trattamento, per definire i rischi competitivi di disabilità e morte ma anche per la prevenzione delle interferenze farmacologiche. Eventuali problematiche geriatriche specifiche vanno affrontate, ove possibile, prima dell'inizio del trattamento nell'ottica di una *pre-habilitation* del paziente al trattamento oncologico stesso.

### 5.13.4. Trattamento delle metastasi scheletriche

In presenza di metastasi ossee 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.

### 5.13.5. Trattamenti Radioterapici nella malattia avanzata

La finalità del trattamento radioterapico nella malattia metastatica dovrebbe essere stabilita 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, la radioterapia per fasci esterni viene utilizzata con finalità e dosi palliative. La disponibilità di Radium 223 permette oggi di impiegare, come sopra riportato, anche una Terapia Radiometabolica, in grado di erogare radiazioni ionizzanti con radioisotopi non sigillati, somministrati al paziente per via parenterale, caratterizzati da un tropismo selettivo per il tessuto osseo dove tendono a depositarsi, rilasciando in quella sede le radiazioni derivanti dal loro decadimento.

Fino a poco tempo fa erano disponibili solo radioisotopi Beta emittenti che avevano ed hanno indicazione per trattamento sintomatico su metastasi ossee in presenza di dolore. Il Ra 223, Alfa emittente con EBR nettamente superiore rispetto ai Beta, ha invece dimostrato anche un aumento della sopravvivenza globale, miglioramento della qualità di vita, aumento del tempo alla manifestazione di eventi scheletrici sintomatici (SSE), in casi di malattia mCRPC con sole metastasi ossee, non viscerali o linfonodali, sintomatiche.

L'impiego terapeutico di Radium 223, come dei farmaci suddetti e la sequenza del loro utilizzo devono emergere da una corretta valutazione multidisciplinare del paziente. Infatti, l'aumento della sopravvivenza si osserva solo quando il numero di somministrazioni (una ogni 28 giorni) sia pari a 5-6. Un paziente con metastatizzazione ossea troppo estesa e fortemente sintomatica e/o è già sottoposto a terapie mediche oncologiche precedenti che ne abbiano minato la funzionalità midollare, potrebbe infatti non sopportare un ciclo completo di cura con conseguente non indicazione a questo approccio, da riservare, quando indicato, a fasi più precoci della malattia.

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, anche se non esiste accordo unanime, 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.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

### 5.13.6. Affidamento al MMG o all'Urologo del territorio

Dopo un follow up negativo di almeno 5 anni, il paziente può essere affidato al MMG e/o all'Urologo del territorio previa una relazione che consenta sia di proseguire un follow up oncologico che di intercettare quanto prima una ripresa di malattia. La relazione deve contenere, nei dettagli, i limiti di tollerabilità del dosaggio del PSA ed i valori che necessitano di un ritorno dallo specialista.

### 5.13.7. PDTA nella ripresa di malattia (prima recidiva) dopo trattamento ad intento radicale.

Seguendo quelle che sono le linee guida di riferimento, in caso di recidiva biochimica dopo trattamento ad intento radicale, l'approccio terapeutico di salvataggio avrà connotati diversi a seconda del primo trattamento eseguito:

a) Ripresa biochimica dopo chirurgia: In caso di 3 aumenti consecutivi anche con  $PSA < 0,2$  ng/ml, e' indicata una radioterapia precoce di salvataggio (eSRT). In caso di  $PSA \leq 0,5$  ng/ml (ma  $> 0,2$  ng/ml), viene consigliata una eSRT; una ristadiazione con Pet-PSMA può essere richiesta in caso di  $PSADT < 6$  mesi e/o GG IV o V. In caso di  $PSA > 0,5$  ng/ml, una ristadiazione con Pet-PSMA sarà sempre mandatoria.

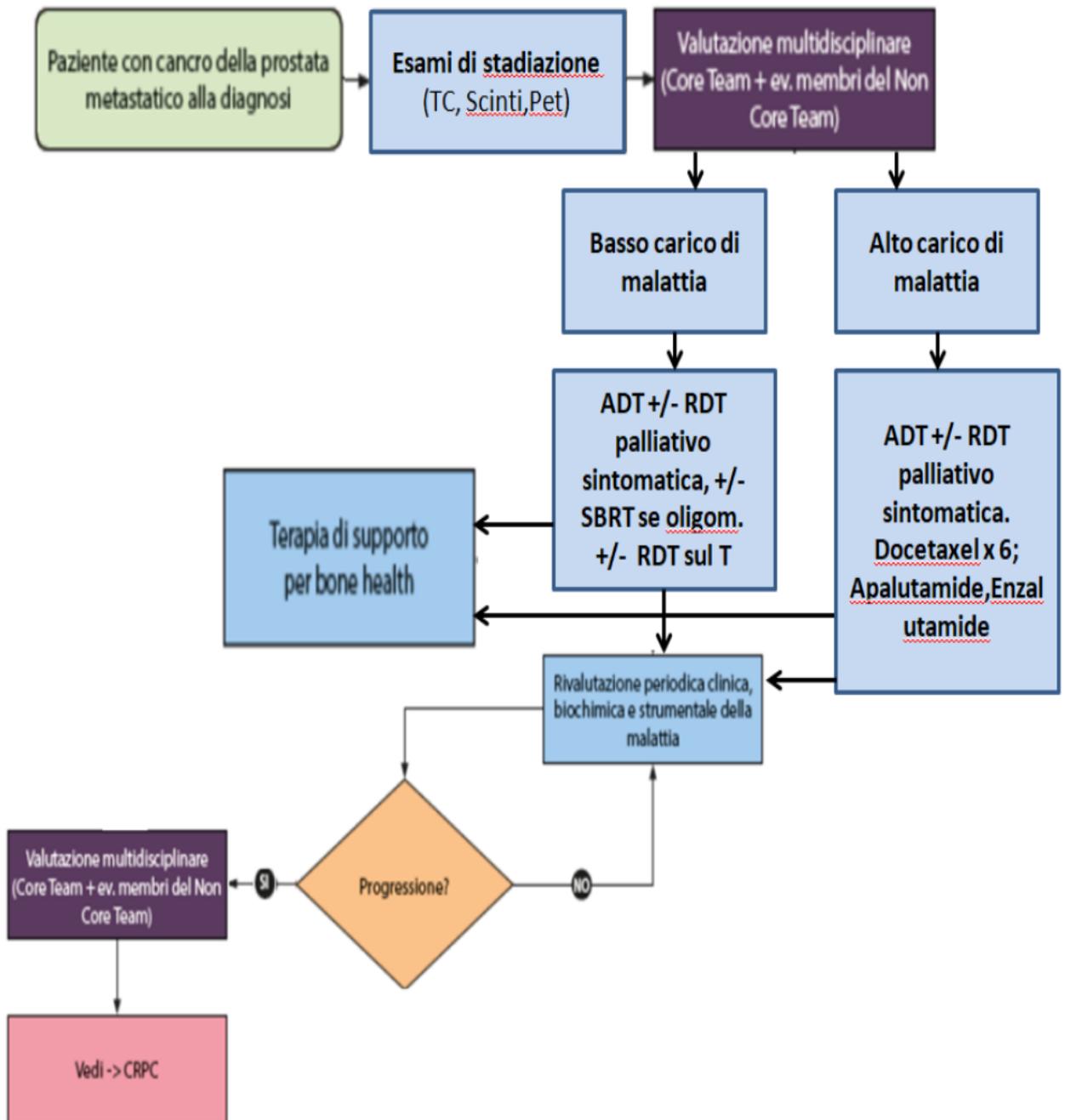
b) Ripresa biochimica dopo radioterapia:  $PSA > 2,00$  ng/ml+ nadir :rappresenta la recidiva biochimica di malattia. Una ristadiazione con Pet (Colina o PSMA) va sempre eseguita. In caso di captazione prostatica, il caso viene valutato dal TMD e poi discusso con il paziente proponendo le possibili opzioni terapeutiche: SBRT, Crioterapia, HIFU, ADT, Chirurgia. In caso di Pet negativa , il TMD in accordo con il paziente ed i familiari decide tra un trattamento attivo (ADT) verso una attesa, verso un trattamento solo sul PSA

c) Ripresa biochimica dopo HIFU o Crioterapia: Recidiva dopo HIFU:  $1,2$  ng/ml+ nadir; recidiva dopo Crio:  $1,2$  ng/ml+nadir. Mandatoria una Pet di ristadiazione. In caso di Pet negativa il TMD , in accordo con paziente e familiari, valuterà l'indicazione ad una ADT, follow up, terapia sintomatica sul PSA. In caso di Pet positiva a livello prostatico il TMD valuterà le possibili opzioni terapeutiche (SBRT, HIFU, Crio, Chirurgia, ADT), In caso di positività sistemica, il caso rientrerà nel mHSPC e seguirà il percorso per quel setting di pazienti.

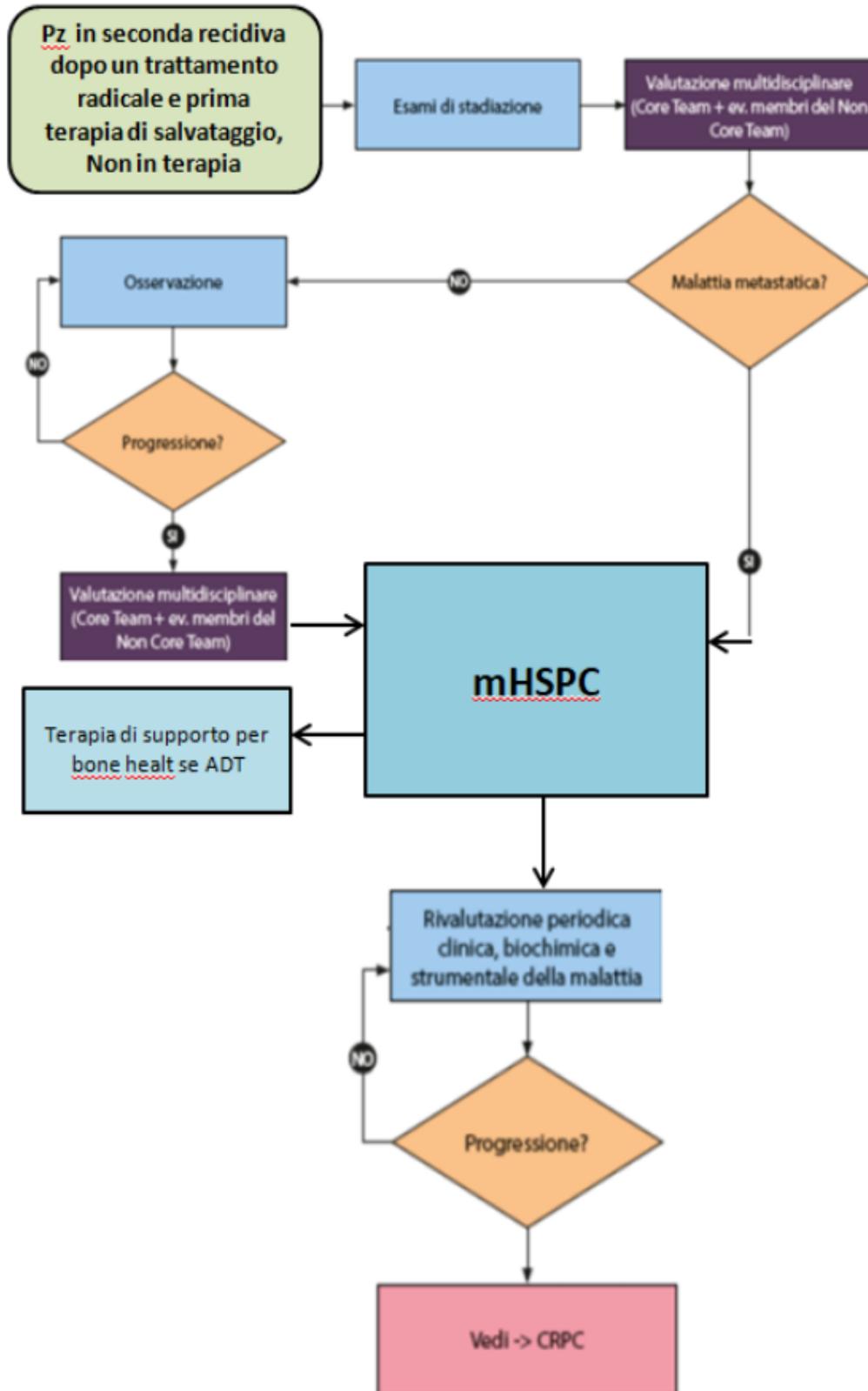
## 5.14. Il paziente metastatico

**mHSPC** :rientrano in questa categorizzazione i pazienti con metastasi de novo (M1 a) e quelli già trattati sul primitivo e/o sul primitivo e sulla recidiva loco regionale (M1 b) candidati ad una valutazione multidisciplinare finalizzata ad evidenziare il numero di metastasi (alto vs basso carico di malattia) e l'indicazione ad una radicalizzazione terapeutica sul T.

### M1 a



M1 b



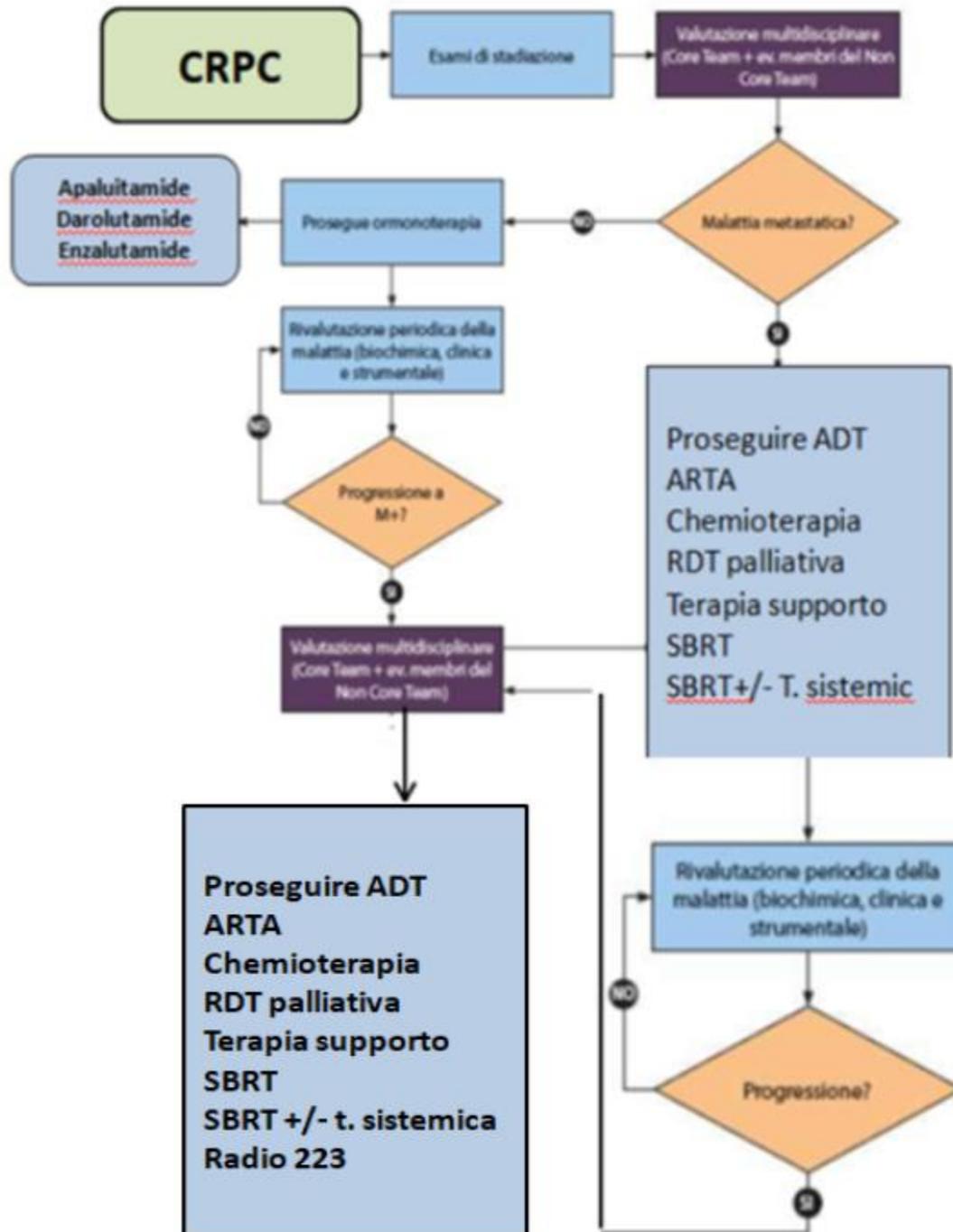
La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

**nmCRPC:** rientrano in questo setting i pazienti in ADT, in pro biochimica con stadi azione negativa. Il TMD valuterà in base alle condizioni generali, alla speranza di vita, alla tipologia della malattia, se ristudiare il caso con la TAC e Scinti ossea o con la Pet (Colina o PSMA) (M1 c).

**mCRPC:** rientrano in questo setting i pazienti ristadiati, in ADT, che presentano delle metastasi (M1 c).

**M1 c**



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

## 5.15. Cure palliative

### 5.15.1. Integrazione tra Oncologia e Cure Palliative

In Oncologia, le “Cure Palliative” (CP) sono state tradizionalmente intese e identificate con le “CP di fine-vita”. Recentemente si è andata, invece, sviluppando una concezione più ampia di CP, che contempla sia le “CP di fine-vita” che le “CP precoci” o “CP simultanee”, così definite in quanto spesso erogate in concomitanza ai trattamenti antitumorali.

La comunità scientifica internazionale, a partire dall’American Society of Clinical Oncology (ASCO) ha condiviso questo approccio, producendo una serie di raccomandazioni a favore della integrazione precoce delle CP nel percorso del paziente oncologico, una cui sintesi omnicomprensiva recita:

“Pazienti ricoverati ed esterni con neoplasia avanzata dovrebbero ricevere sia consulenze che servizi dedicati di cure palliative, precocemente lungo il decorso della malattia, contemporaneamente ai trattamenti attivi. Ottimale è che l’invio di pazienti interni ed esterni possa essere effettuato a team interdisciplinari di cure palliative, e i servizi di personale dedicato devono essere complementari ai programmi in atto effettuati dai curanti. L’integrazione con gli operatori di CP dedicati deve essere effettuata precocemente, entro 8 settimane dalla diagnosi di fase avanzata della patologia oncologica. I fornitori di servizi devono organizzare programmi di supporto e indirizzare caregivers, familiari ed amici, con neoplasia in fase precoce o avanzata, ai servizi di cure palliative”.

All’interno delle “CP precoci” è stata anche proposta la compresenza necessaria di due livelli: un livello di “CP precoci generaliste” e un livello di “CP precoci specialistiche”.

Le prime sono a carico di tutti quei professionisti che si prendono cura sia di pazienti con bisogni di CP, sia di pazienti con altre tipologie di bisogni. Questi sono gli operatori sanitari, quindi, che dedicano alle CP una parte limitata del loro tempo lavoro: medici di medicina generale che possono identificare precocemente pazienti e bisogni di pazienti per i quali iniziare ad avere uno “sguardo” palliativo, oncologi che sappiano identificare e gestire livelli basici di bisogni di cure palliative, e così via.

Le “CP precoci specialistiche”, invece, costituiscono il patrimonio di quei professionisti che si dedicano a tempo pieno alle CP, che fanno quindi parte del loro core curriculum e della loro mission professionale per il 100% del loro tempo lavoro.

La valutazione dell’impatto delle CP precoci è di difficile attuazione, in quanto sotto la “etichetta” “CP precoci” possono convivere “modelli di intervento” diversi. In questo ambito, tra i vari modelli organizzativi sviluppatasi negli anni, il modello “integrato”, nel quale l’oncologo attiva percorsi sistematici di condivisione delle scelte, o addirittura di passaggio in cura, con il medico di cure palliative, appare il più adatto alle esigenze e all’approccio interdisciplinare che contraddistinguono le patologie oncologiche.

Pazienti eleggibili per le Cure Palliative Precoci

Un punto molto delicato riguarda quali pazienti indirizzare alle CP precoci e come fare lo screening tra tutti i pazienti che afferiscono ad un centro oncologico. Negli studi clinici che riguardano neoplasie con aspettativa di vita dell’ordine di 1 anno, le CP precoci sono, in generale, avviate al momento della diagnosi di stadio IV di malattia.

Naturalmente ciò può non essere appropriato in neoplasie in cui la sopravvivenza delle pazienti è notevolmente più prolungata nel tempo.

### 5.15.2. Criteri maggiori per l’invio di un paziente a un ambulatorio di cure palliative per pazienti esterni.

- Criteri basati sui bisogni
  - Severi sintomi fisici (esempio: dolore, dispnea o nausea segnata da 7 a 10 in una scala a dieci-punti)
  - Severi sintomi psicologici (esempio: depressione o ansia segnata da 7 a 10 in una scala a dieci-punti)
  - Richiesta di accelerazione della morte

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- Crisi esistenziale o spirituale
- Necessità di assistenza nel processo decisionale o nella pianificazione anticipata condivisa delle cure
- Richiesta del paziente
- Delirium
- Metastasi cerebrali o leptomeningee
- Compressione della corda spinale o della cauda equina
- Criteri basati sul tempo
  - Diagnosi di neoplasia avanzata inguaribile con malattia in progressione nonostante una terapia sistemica successiva al trattamento primario.

## 6 monitoraggio e revisione del PDTA

Il presente documento è soggetto a revisione annuale o, quando necessario, coerentemente con l'evoluzione delle linee-guida in ambito nazionale e internazionale.

Annualmente, in previsione della revisione del PDTA, vengono misurati, analizzati e discussi gli indicatori di processo ed esito definiti.

- Dalla diagnosi istocitologica alla CT – stadi IIIB-IV < 60 giorni
- Dall'intervento chirurgico alla CT adiuvante < 8 settimane
- Dal primo accesso in pneumologia alla visita oncologica – stadi I-III A
- Dal primo accesso in pneumologia alla visita oncologica – stadi IIIB-IV
- tempo fra la prima visita oncologica e il primo ciclo di chemioterapia nei pazienti in stadio IV°
- % di pazienti inseriti in studio clinico su tutti i nuovi casi afferenti al CRO/anno

## 7 Destinatari, distribuzione ed accessibilità

Destinatari del PDTA sono tutti gli operatori coinvolti nel percorso di diagnosi, trattamento e follow up del paziente con patologia prostatica oncologica. Il documento viene gestito e conservato in Qualibus.

## 8 Documenti di riferimento

- PDTA per i pazienti affetti da carcinoma prostatico. Rete Oncologica Veneta
- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Prostate cancer version 1.2023.NCCN.org.
- European Association of Urology (EAU) Guidelines on Prostate Cancer, 2022.
- 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, Eight Edition. Springer Ed2017.
- 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, Camprostrini 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,

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- Crit Rev Oncol Hematol. 2014 Apr;90(1):24-35.
- 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.

## 9 Specifiche attuale revisione

N° revisione	1
Data revisione	16/03/2023
Redazione	GAMO tumori urogenitali e prostata
Verifica	BORTOLUS ROBERTO
Approvazione	TRUA NELSO
Note di revisione	Prima emissione formalizzata dalla Direzione

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione