



**Percorso di Salute
Diagnostico
Terapeutico Assistenziale**

Tumori della Prostata

Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta

SOMMARIO

1.	Introduzione e presentazione del Documento	Pag.3
2.	Redazione	Pag.3
3.	Lista di distribuzione	Pag.3
4.	Gruppo di Lavoro e Coordinamento	Pag.4
5.	Glossario, terminologia e abbreviazioni	Pag.5
6.	Scopo	Pag.6
7.	Analisi del problema oggetto del PSDTA	Pag.6
8.	Letteratura scientifica di riferimento	Pag.7
9.	Contesto organizzativo di riferimento in cui si sviluppa il PSDTA	Pag.7
10.	Criteri di ingresso	Pag.8
11.	Descrizione dello sviluppo complessivo del PSDTA	Pag.8
12.	Rappresentazione in forma sintetica del PSDTA	Pag.11
13.	Diffusione ed implementazione del PSDTA	Pag.16
14.	Verifica dell'applicazione ed indicatori	Pag.16
15.	Aggiornamento	Pag.17
16.	Archiviazione	Pag.17
17.	Riferimenti bibliografici	Pag.18
18.	Allegati	Pag.18

1. INTRODUZIONE E PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO

La condivisione di percorsi di salute diagnostici terapeutici e assistenziali (PSDTA) rappresenta un elemento fondamentale di governance delle Reti Oncologiche. Tale processo mira a garantire qualità ed efficienza della gestione delle patologie oncologiche e a rendere omogeneo su tutto il territorio della Rete il percorso della paziente, garantendo l'effettiva presa in carico dei bisogni "globali" del paziente. La definizione del PSDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere governabile il sistema ed il miglioramento costante dell'offerta terapeutica attraverso il monitoraggio di indicatori e procedure di audit interni ed esterni.

2. REDAZIONE

La stesura del PSDTA "matrice" (o PSDTA Regionale) è delegata dall'Assessorato alla Salute delle Regioni Piemonte e Valle d'Aosta alla Rete Oncologica. La Rete definisce, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, la sequenza delle procedure necessarie perché la gestione della patologia sia omogenea su tutto il territorio e abbia caratteristiche di qualità, efficienza, appropriatezza, multidisciplinarietà e multi professionalità.

Alle Direzioni Aziendali è affidato il compito di descrivere il PSDTA così come viene applicato localmente e di garantire che le procedure indicate siano disponibili, accessibili e dotate delle caratteristiche richieste.

La verifica della adeguatezza del percorso viene effettuata annualmente attraverso:

- la compilazione dei moduli inclusi nel presente documento
- la restituzione dei dati indicati come "indicatori"
- lo svolgimento di audit specifici e l'analisi della documentazione clinica disponibile

Stato della revisione

N.	Data	Modifiche	Autori
00	01.04.2022	Prima emissione	GdS Tumori della prostata
01	21.09.2024	Revisione	Gds Tumori della prostata
..			

3. LISTA DISTRIBUZIONE

Medici di Medicina Generale

Aziende Sanitarie : Direttori Generali e Direttori Sanitari

Direttori di UOC e USD e Responsabili delle funzioni interessate: Responsabili CAS e GIC con preghiera di diffusione, CPO

Organizzazioni di Volontariato (ODV) di riferimento per patologia

Istituzioni: Ordine dei Medici, Ordine Professioni Sanitarie, Ordine Farmacisti, Ordine Psicologi

4. GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO

COORDINATORI

Cognome	Nome	Ruolo	Sede
Beldi	Debora	Radioterapia Oncologica	A.O.U. Maggiore della Carità di Novara
Bollito	Enrico	Anatomia Patologica	A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano
De Luca	Stefano	Urologia	A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano
Icardi	Massimiliano	Oncologia	A.O.U. Città della Salute di Torino
Oderda	Marco	Urologia	A.O.U. Città della Salute di Torino

GRUPPO DI LAVORO

Cognome	Nome	Ruolo	Sede
Allis	Simona	Radioterapia Oncologica	A.O.U. San Luigi Gonzaga
Belli	Gaetano	Radioterapia Oncologica	IRCCS Candiolo
Berta	Giovanna	Urologia	ASL TO5
Buffardi	Andrea	Urologia	ASL Città di Torino
Cante	Domenico	Radioterapia Oncologica	ASL TO4
Depetris	Ilaria	Oncologia	A.O.U. Città della Salute di Torino
Emmer	Tommaso	Anatomia Patologica	ASL TO5
Frassinelli	Luca	Radioterapia Oncologica	ASL CN2
Garibaldi	Elisabetta	Radioterapia Oncologica	AUSL VDA
Girelli	Giuseppe	Radioterapia Oncologica	ASL Biella
Giuli	Angelo	Oncologia	ASL VCO
Grimaldi	Serena	Medicina Nucleare	A.O.U. Città della Salute di Torino
Miceli	Alberto	Medicina Nucleare	AO Alessandria
Morbelli	Silvia Daniela	Medicina Nucleare	A.O.U. Città della Salute di Torino
Morelli	Anna Maria	Oncologia	ASL TO3
Moroni Maurizio		Urologia	ASL Città di Torino
Nicolotti	Davide Giovanni	Medicina Nucleare	AO Cuneo
Pezzuto	Valter	Anatomia Patologica	ASL TO4
Pirro	Valeria	Medicina Nucleare	AO Mauriziano
Russo	Lucianna Maria	Oncologia	ASL CN1
Tucci	Marcello	Oncologia	ASL Asti
Vanella	Paola	Oncologia	AO Cuneo
Vignani	Francesca	Oncologia	AO Mauriziano
Zitella	Andrea	Urologia	A.O.U. Città della Salute di Torino

Associazioni pazienti che hanno contribuito :

- **F.A.V.O. Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia**

PUNTO 5: GLOSSARIO, TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI

Termine	Significato
CAS	Centro Accoglienza e Servizi. Nel modello organizzativo della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta è la struttura deputata alla presa in carico iniziale di un paziente con sospetto di neoplasia; predispone gli esami diagnostici essenziali sulla base del sospetto e successivamente indirizza il paziente verso il Gruppo Interdisciplinare Cure specialistico
GIC	Gruppi Interdisciplinari Cure. Nel modello organizzativo della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta i GIC sono gruppi multispecialistici che prendono in carico il paziente con diagnosi oncologica e definiscono il percorso diagnostico e terapeutico secondo lo stato dell'arte.
Stadio o staging TNM	Misura riassuntiva dell'entità della malattia che combina il diametro del tumore primitivo (T) con lo stato metastatico o non metastatico dei linfonodi regionali (N) e con la presenza o meno di metastasi sistemiche (M). Si distingue in stadio clinico (desunto dagli esami diagnostici non pertinenti alla diagnosi istopatologica) e in stadio patologico (basato sul referto istopatologico definitivo su pezzo operatorio).
MMG	Medico di Medicina Generale
Imaging	Diagnostica per immagini
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare
PIRADS	Sistema standardizzato per il reporting radiologico RMN per la definizione del grado di sospetto che un dato reperto sia più o meno probabilmente neoplasia maligna
TC	Tomografia assiale computerizzata
PET	Tomografia ad emissione di positroni. In base al radio farmaco usato è indicata come PET 18FDG (radiofarmaco: fluorodesossiglucosio) o come PET PSMA (radiofarmaco: 68Gallio PSMA o Fluoro PSMA) o come PET Colina (radiofarmaco: colina).
Scintigrafia ossea total body (SPECT)	Metodica di imaging nucleare per la detezione di metastasi ossee (utilizza come radiofarmaco 99Tecnecio).
TRUS	Ecografia prostatica trans-rettale
RT	Radioterapia
ER	Esplorazione clinica rettale
PR	Prostatectomia radicale
TURP	Resezione prostatica trans-uretrale
PSA DT	PSA doubling time (tempo di raddoppiamento)
PSA	Antigene prostatico specifico (dosabile a livello ematico)
GS	Gleason Score (sistema standardizzato per il grading del carcinoma prostatico)
GG sec ISUP	Grade Group (sistema standardizzato per definire gruppo prognostico in base al Gleason score)

HSPC	Hormone sensitive prostate cancer (carcinoma prostatico ormono-sensibile)
CRPC	Castration resistant prostate cancer (carcinoma prostatico resistente alla castrazione farmacologica)
ADT	Terapia androgeno-deprivativa/soppressiva
BAT	Blocco androgenico totale
OT	Ormonoterapia
ARSI	Androgen receptor signalling inhibitors (inibitori del segnale del recettore androgenico)
ARTA	Androgen receptor-targeted agents (farmaci specifici per recettore androgenico)
PD	Progressione di malattia
OS	Overall survival (sopravvivenza globale)
MFS	Metastasis free survival (sopravvivenza libera da metastasi)
PFS	Progression free survival (sopravvivenza libera da progressione)
QOL	Quality of life (qualità della vita)

6. SCOPO

Lo scopo del PSDTA nella patologia oncologica prostatica è quello di ottimizzare il lavoro di tutti i professionisti coinvolti e, di conseguenza, di garantire il miglior percorso di cura per il paziente, in termini di tempo, uso delle risorse disponibili, qualità delle cure, continuità dell'assistenza, eliminazione delle variabilità ingiustificate ed infine l'aggiornamento costante in base alle novità scientifiche.

7. ANALISI DEL PROBLEMA OGGETTO DEL PSDTA

La maggior parte dei Registri Tumori rileva un aumento dell'incidenza del carcinoma prostatico che attualmente, nella maggior parte dei Paesi occidentali, rappresenta la neoplasia più frequente nel sesso maschile. In Italia le neoplasie prostatiche sono le più frequenti nell'uomo (19,8% di tutti i tumori maschili), nel 2023 sono state stimate circa 41.100 nuove diagnosi. Nel 2022, sono stimati 8.200 decessi per tumore della prostata, le stime per il 2023 non sono disponibili

La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma della prostata, non considerando altre cause di mortalità, si attesta al 91% a 5 anni dalla diagnosi, in costante e sensibile crescita. Questo dato pare essere principalmente correlato alla anticipazione diagnostica e alla progressiva diffusione dello screening opportunistico mediante dosaggio PSA, comportando una sensibile riduzione dell'incidenza dei carcinomi prostatici in stadio avanzato alla diagnosi.

8. LETTERATURA SCIENTIFICA DI RIFERIMENTO

- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM), versione 2021 disponibile sul sito www.aiom.it
- Linee guida dall'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO), disponibile sul sito www.airo.it
- [-http://dati.istat.it/](http://dati.istat.it/)
- AIOM-AITRUM. I numeri del cancro in Italia. Edizioni Intermedia, Brescia 2023
- -Regione Piemonte, DGR 23/1/2015, n. 1-924 Integrazioni alla D.G.R. 1-600 del 19.11.2014 "Adeguamento della rete ospedaliera agli standard della legge 135/2012 e del Patto per la Salute 2014/2016 e linee di indirizzo per lo sviluppo della rete territoriale" (BURP 4S2 29/01/2015)
- Osservatorio AR-CO – Uno strumento di valutazione dei costi assistenziali dei PDTA Maggioni AP, Orso F, Calabria S, Rossi E, Cinconze E, Baldasseroni S, Martini N; ARNO Observatory. The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO Database. Eur J Heart Fail. 2016 Apr;18(4):402-10. doi: 10.1002/ejhf.471. Epub 2016 Jan 11.

- PANELLA M., S. MARCHISIO AND F. DI STANISLAO. Reducing clinical variations with clinical pathways: do pathways work? International Journal for Quality in Health Care 2003; Volume 15, Number 6: pp. 509–521
- EAU guidelines 2024

9. CONTESTO ORGANIZZATIVO DI RIFERIMENTO IN CUI SI SVILUPPA IL PSDTA

In Piemonte nel 2018 sono stati stimati 30.850 nuovi casi di tumore (16.300 uomini e 14.550 donne). Il tumore più frequente fra gli uomini è quello della prostata con 2.900 nuovi casi.

Nel 2019 in Piemonte (ISTAT, ultimo anno disponibile) i decessi sono stati 680. La sopravvivenza a 5 anni degli uomini con tumore alla prostata in regione Piemonte è del 92%. Gli uomini vivi dopo questa diagnosi nell'ambito del territorio piemontese sono 40.637 (anno 2015).

Nella città metropolitana di Torino il tasso di incidenza medio annuo di tumore della prostata è stato di 1.561 nel periodo 2013-2017 (CPO - Registro Tumori Piemonte), con un numero annuale medio di 308.

La Regione Piemonte ha inoltre individuato con delibera del 23 novembre 2015 (D.G.R.51-2485/2015, "Individuazione dei centri HUB nell'ambito del dipartimento della Rete Oncologica"):

-Centri HUB: centri sovraordinati, con maggiore specializzazione diagnostica e terapeutica, identificati sulla base di specifiche caratteristiche e competenze

-Centri Spoke: strutture di primo livello, generalmente i dipartimenti oncologici intraospedalieri, con possibilità di assistenza qualificata completa che copra la massima parte della diagnosi e cura delle principali patologie oncologiche con la stessa qualità di prestazione degli HUB

Il modello organizzativo generale di presa in carico in atto in Regione Piemonte prevede la presenza di Centri Accoglienza e Servizi (**CAS**) e Gruppi Interdisciplinari Cure (**GIC**) in modo da garantire un rapido accesso a pazienti con sospetto diagnostico ed un efficiente indirizzamento verso i relativi GIC di riferimento per il prosieguo dell'iter terapeutico-assistenziale.

10. CRITERI DI INGRESSO

Sono inclusi in questo PSDTA tutti i pazienti con sospetto clinico o diagnosi di carcinoma della prostata

Nel percorso PSDTA sono coinvolti:

- Dipartimento di Prevenzione
- Distretti Sanitari
- Medici di famiglia / Case della salute
- Servizi di cure domiciliari e palliative
- Hospice
- Strutture di riabilitazione
- Reti Ospedaliere
- Servizi sociali ospedalieri e territoriali
- Progetto Protezione Famiglie Fragili
- Associazioni di pazienti e di volontari

11. DESCRIZIONE DELLO SVILUPPO COMPLESSIVO DEL PSDTA

Prevenzione primaria

L'eziologia del carcinoma prostatico è multifattoriale ed è il risultato di una complessa interazione tra vari fattori genetici ed ambientali.

I fattori di rischio principali per lo sviluppo di una neoplasia della prostata sono:

- **Età:** la curva di incidenza cresce esponenzialmente con l'età, l'incidenza della aumenta sensibilmente dopo i 50 anni e circa due tumori su tre vengono diagnosticati in persone con più di 65 anni, con un picco di incidenza che si attesta tra i 75 e i 79 anni.

- **Razza:** la razza nera è più a rischio di sviluppare un carcinoma della prostata, verosimilmente in correlazione ad alti livelli di androgeni, DHT e 5-alfa reduttasi.

- **Fattori ormonali:**

- a) il testosterone rappresenta il principale fattore di crescita e proliferazione delle cellule tumorali

b) è stato anche dimostrato in Letteratura che alti livelli di IGF-1 sono correlati con il rischio di sviluppare il tumore della prostata con un'associazione simile a quella del testosterone. Con tassi di IGF-1 elevati si corre un rischio nove volte maggiore di contrarre il cancro alla prostata

- Familiarità: il rischio di ammalarsi di tumore della prostata risulta raddoppiato nel caso un familiare di primo grado risulti affetto da questa neoplasia; tale rischio aumenta fino a 5-11 volte se due o più parenti risultano affetti.
- Fattori dietetici: eccessivo apporto calorico, elevato consumo di grassi saturi, alto consumo di prodotti caseari e assunzione di calcio (in relazione alla soppressione dei livelli circolanti di vitamina D).
- Obesità: vi è evidenza in Letteratura che l'obesità sia correlata non solo con il rischio di sviluppare un tumore della prostata, ma anche con quello di una maggiore letalità nei pazienti affetti dalla neoplasia. L'obesità è infatti coinvolta nella de-regolazione di vari *pathways* ormonali con conseguente aumento di livelli di insulina, estradiolo e citochine infiammatorie che possono avere un ruolo nello sviluppo del tumore della prostata.
- Fumo di sigaretta: plurimi studi di Letteratura hanno dimostrato il ruolo del fumo non solo nella patogenesi del tumore della prostata, ma anche nell'associazione con caratteristiche di aggressività del tumore alla diagnosi e con una peggiore prognosi correlata alla neoplasia, che sembra essere mantenuta fino a 10 anni dopo la cessazione del fumo
- Precedenti diagnosi biotipiche di HG-PIN multifocale e/o ASAP
- Fattori genetici: Le mutazioni genetiche associate ad un aumentato rischio di tumore della prostata possono essere germinali o somatiche. Le mutazioni presenti nella linea germinale, a differenza di quelle somatiche, possono essere trasmesse per via ereditaria. Nel carcinoma della prostata, solo un piccolo sottogruppo di pazienti (meno del 15%) ha una malattia su base ereditaria. Il carcinoma prostatico può essere associato alla sindrome HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer) e alla sindrome di Lynch, entrambe legate a mutazioni germinali dei geni coinvolti nella riparazione del DNA. Complessivamente, circa il 12% dei pazienti con tumore della prostata in stadio IV è portatore di mutazioni germinali a carico di almeno uno dei 16 geni coinvolti nei deficit di riparazione del DNA (DNA Damage Response), più frequentemente quelle a carico di BRCA2. E' interessante notare che la percentuale aumenta progressivamente in funzione dello stadio e della fase di evoluzione della malattia; la percentuale di mutazioni di questi geni a livello germinale è risultata infatti alquanto inferiore nei pazienti affetti da neoplasie prostatiche localizzate. La percentuale di mutazioni germinali a carico di questi geni, e in particolare di BRCA2, è risultata inoltre maggiore nei pazienti con una storia familiare di carcinoma mammario e negli ebrei Ashkenazi. Le mutazioni germinali a carico di BRCA2, e in minor misura, di BRCA1 implicano pertanto un aumentato rischio di sviluppare il cancro della prostata. Vi sono poi altre mutazioni a carico di geni coinvolti nel riparo del DNA come ATM, PALB2 e CHEK2, anch'esse correlate ad un aumentato rischio di sviluppare un cancro prostatico.

Il carcinoma della prostata può essere inoltre associato a mutazioni somatiche. Le mutazioni somatiche dei geni coinvolti nel riparo del DNA sono state descritte nel 19% delle neoplasie localizzate alla prostata e nel 23% delle neoplasie metastatiche in fase di resistenza alla castrazione. La maggior parte di queste mutazioni interessa i geni BRCA2 e ATM10-11. Tali mutazioni somatiche possono essere anche associate ad analoghe mutazioni germinali.

Vi sono invece anche fattori che sono stati dimostrati avere un ruolo protettivo nei confronti del tumore della prostata:

- Fattori dietetici: fibre vegetali, pesce, caffè, vitamina D, assunzione di statine (correlata alla diminuzione dei livelli di colesterolo).

-Attività fisica: studi di letteratura hanno dimostrato una moderata associazione inversamente proporzionale tra l'attività fisica e il rischio di tumore della prostata. Il meccanismo attraverso il quale l'attività fisica può ridurre il rischio di della neoplasia prostatica non è stato ancora definito, ma è possibile che sia correlato all'alterazione dei livelli ormonali (quali per esempio la riduzione dei livelli di testosterone), dei meccanismi antiinfiammatori e dell'asse IGF

Prevenzione secondaria

Il ruolo dello screening per il carcinoma della prostata rappresenta ancora uno degli argomenti più controversi nell'Uro-oncologia. Vi sono in Letteratura più studi prospettici a riguardo, alcuni dei quali basati su ampie casistiche. Tuttavia, seppure l'incidenza del tumore della prostata sia risultata superiore nei pazienti sottoposti a screening rispetto ai controlli, questo non ha portato ad una riduzione del rischio di morte tale da superare il rischio di sovradiagnosi, e quindi di sovratrattamento (ovvero alla diagnosi di tumori clinicamente indolenti e non significativi che

può essere causa di trattamenti inutili gravati da complicanze), che da alcuni dati di Letteratura sembra arrivare addirittura ad una percentuale nell'ordine del 50%. Più in generale, non è stato dimostrato che lo screening nel tumore della prostata basato sul PSA porti un beneficio in relazione alla mortalità globale. Inoltre, l'impatto dello screening sulla qualità di vita si è mostrato ancora piuttosto incerto, con dati contrastanti tra i vari studi.

Pertanto, per quanto riguarda il ruolo dello screening per il carcinoma prostatico, valgono attualmente le seguenti considerazioni:

- non vi sono programmi di screening basati sul PSA (che sono quelli finora valutati in studi controllati randomizzati) autorizzati dai Sistemi Sanitari nei Paesi più attenti a prendere decisioni *evidence based*;

- non vi sono ancora evidenze sufficienti per raccomandare lo screening di routine del carcinoma della prostata, né per definire il miglior programma di screening (dosaggio del PSA, esplorazione rettale...); vi è infatti negli studi più recenti di Letteratura un crescente interesse per metodiche di immagini da utilizzare come test di screening in alternativa o insieme al PSA, come per esempio la RM multi parametrica. Tuttavia, seppur i risultati di tali studi siano promettenti, attualmente la RM non può ancora essere considerata una metodica validata di screening per il carcinoma prostatico e il PSA resta il test da utilizzare.

- dai dati di Letteratura è stato riscontrato che i benefici dello screening si riducono con l'età; si dovrebbe pertanto evitare di avviare allo screening individui di età superiore ai 75 e/o con un'aspettativa di vita inferiore a 10 anni.

- in relazione ai suddetti fattori di rischio, in uomini di età compresa tra i 40 e i 50 anni, con fattori di rischio come la razza o la familiarità, lo screening con PSA dovrebbe essere discusso caso per caso discutendo i possibili benefici e gli eventuali rischi correlati alla sovradiagnosi e al sovratrattamento.

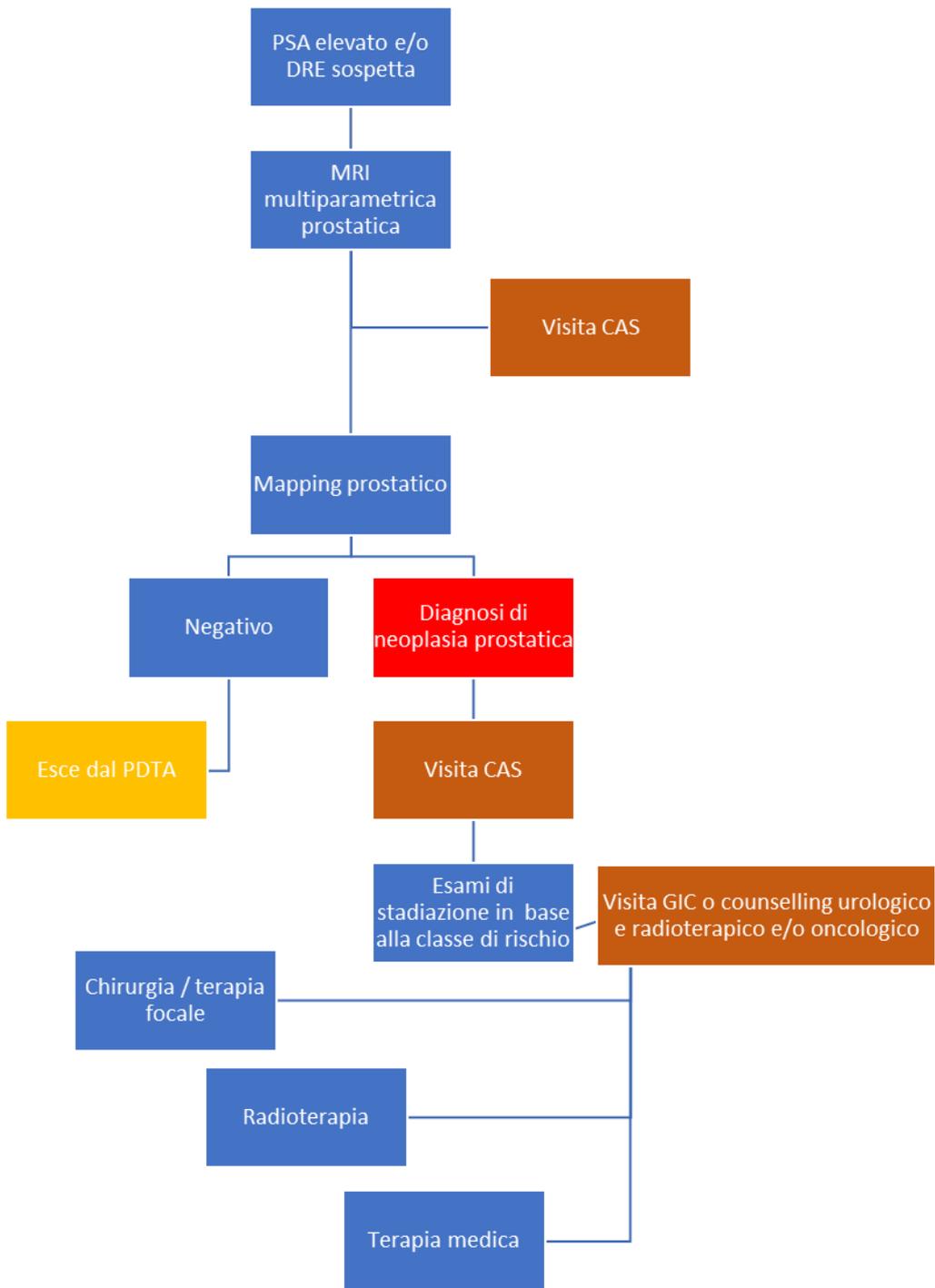
- Il dosaggio del PSA come test di screening in uomini asintomatici non dovrebbe essere offerto al di sotto dei 50 anni a uomini senza fattori di rischio.

- per quanto riguarda infine l'ereditarietà, sono stati recentemente avviati dei percorsi di consulenza oncogenetica per i familiari dei pazienti in cui è stata riscontrata una variante patogenetica germinale nei geni BRCA1-BRCA2, al fine di identificare i portatori ad alto rischio, cui proporre programmi mirati di diagnosi precoce dei tumori associati alle sindromi a trasmissione eredo-familiare BRCA-relate e strategie finalizzate alla riduzione del rischio

Prevenzione terziaria

E' rappresentata dai programmi di follow-up dei pazienti liberi da malattia dopo i trattamento.

12. RAPPRESENTAZIONE IN FORMA SINTETICA DEL PSDTA



Attività	Descrizione	Timing richiesto
Visita CAS	<p>Le prestazioni fornite dal CAS sono le seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutazione medica, che può essere a sua volta centralizzata oppure eseguita da specialisti diversi secondo il modello dei CAS “delocalizzati”. Il medico provvede a definire e richiedere i successivi accertamenti; • Valutazione infermieristica: con definizione del fabbisogno assistenziale, psicologico e sociale; • Gestione amministrativa: rilascio dell’esenzione 048 temporanea o definitiva; organizzazione del percorso diagnostico richiesto dal medico <p>Il CAS è poi responsabile di raccogliere gli esiti degli accertamenti eseguiti, comunicarli al paziente e provvedere alla presentazione della documentazione al GIC</p>	La visita CAS va erogata entro 5 giorni lavorativi dalla richiesta
Definizione diagnostica della lesione prostatica	<p>La diagnosi e la stadiazione locale del carcinoma prostatico si basa essenzialmente sulle seguenti indagini:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esplorazione rettale; • Dosaggio sierologico del PSA; • Tecniche di immagini (RM multiparametrica prostatica, ecografia prostatica transrettale); • Agobiopsia prostatica (mapping standard e/o mirato) 	
Stadiazione sistemica (Allegato 1)	<p>La stadiazione sistemica del carcinoma prostatico, in base alla classe di rischio, si basa su:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TC torace + addome completo con mdc • Scintigrafia ossea total body • TC/PET con colina • TC/PET con antigeni di membrana (PSMA) 	
GIC	<p>Il Gruppo Interdisciplinare Cure rappresenta il momento di valutazione multidisciplinare pre e post-trattamento (chirurgico o radioterapico) del caso nel suo complesso, portando alla definizione di una strategia diagnostica e terapeutica condivisa. Il GIC dovrebbe prevedere la partecipazione di tutti gli specialisti necessari per una completa valutazione del caso, di seguito elencati:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urologo • Radioterapista Oncologo • Oncologo Medico • Radiologo • Anatomico-patologo. <p>È auspicabile che sia presente in modo fisso anche un infermiere dedicato. Altri membri che devono garantire la disponibilità alla partecipazione su richiesta sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psicologo/psico-oncologo • Palliativista • Farmacista • Medico Nucleare • Fisiatra • Geriatra <p>In caso di non disponibilità di qualcuna delle discipline richieste è necessario far riferimento al GIC di un altro centro (possibilmente l’hub di riferimento territoriale). Nel regolamento del GIC, oltre agli specialisti che partecipano, devono essere descritte le periodicità degli incontri, le modalità di svolgimento e</p>	Il GIC deve avere luogo entro 4 settimane dalla visita CAS.

	di refertazione. In seguito alla discussione multidisciplinare viene redatta una relazione scritta con le indicazioni terapeutiche stabilite e lo specialista a cui il caso viene affidato. La proposta è in seguito condivisa con il paziente nel rispetto delle rispettive caratteristiche cliniche e preferenze	
Sorveglianza attiva	Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico localizzato, a rischio molto basso o basso, la sorveglianza attiva può essere presa in considerazione fra le possibili opzioni terapeutiche da offrire a questi pazienti, purché essi siano informati adeguatamente sui potenziali vantaggi e svantaggi e purché siano inseriti in protocolli rigorosi di follow-up presso centri che abbiano adeguata esperienza con questa strategia.	
Chirurgia (Allegato 2 e 4)	L'intervento di prostatectomia radicale può essere eseguito in modalità: open, laparoscopica o laparoscopica "robot assisted". Independentemente dall'approccio adottato, l'intervento prevede la rimozione della prostata e delle vescichette seminali e ove indicato l'asportazione dei linfonodi regionali. L'intervento viene eseguito in anestesia generale o eventualmente in anestesia spinale ma solo per l'approccio "open". In caso di approccio laparoscopico si posizionano da tre a sei trocar in caso di utilizzo del robot, entro cui vengono inseriti gli strumenti manovrati dal robot e/o direttamente dai chirurghi. Quindi si procede all'isolamento della prostata e al ripristino della continuità della via urinaria mediante anastomosi uretro-vescicale. Tale procedura è preceduta da una linfadenectomia standard con rimozione dei linfonodi della regione iliaco esterna-otturatoria oppure estesa comprendente anche la regione pre-sacrale ed iliaca interna bilateralmente, sino a raggiungere caudalmente il linfonodo del Cloquet, escluso, e cranialmente l'incrocio dell'uretere con i vasi iliaci. Al termine della procedura vengono posizionati oltre al catetere vescicale, solitamente due drenaggi tubulari: uno indipendente sovrapubico attraverso contro-apertura (extraperitoneale) e l'altro intraperitoneale attraverso breccia di parete. In alternativa al trattamento radicale chirurgico si può, in casi selezionati, eseguire una terapia focale, con diverse fonti di energia.	Classe A
Radioterapia (Allegato 3 e 6)	La radioterapia è utilizzata nel trattamento del tumore prostatico in tutti gli stadi di malattia. La EBRT nei pazienti con tumore localizzato rappresenta un'opzione standard e conferisce risultati a lungo termine sul controllo di malattia, sovrapponibili alla prostatectomia radicale. La EBRT inoltre è indicata nei pazienti ad alto ed altissimo rischio, associata alla ADT o alla chirurgia in un'ottica multimodale. La EBRT sul volume prostatico può essere proposta ai pazienti con malattia oligometastatica alla diagnosi in associazione alla ADT (STAMPEDE, HORRAD) La Brachiterapia può essere utilizzata come terapia esclusiva nei pazienti a basso rischio. Il volume di trattamento radioterapico varia in base alla classe di rischio andando dal trattamento della sola prostata +/- le vescichette seminali sino all'irradiazione dei linfonodi pelvici. La dose equivalente (EQD2) ottimale con finalità curative deve essere ≥ 76 Gy. Nei pazienti con carcinoma della prostata a basso-intermedio ed alto rischio lo standard terapeutico attuale è l'ipofrazionamento moderato (dose frazione tra 2.4 Gy e 3.4 Gy) da eseguirsi nei centri con adeguata tecnologia per garantire trattamenti ad intensità modulata e con tecniche di IGRT. L'ipofrazionamento spinto (dose per frazione tra 6 e 10 Gy, in 5 -7 frazioni) può essere proposto in pazienti selezionati e dovrebbe essere limitato ai pazienti con neoplasia a rischio basso e intermedio e la dose totale non dovrebbe superare 36.25 Gy totali in 5 frazioni (7.25 Gy/frazione). Anche questo trattamento è da eseguirsi nei centri con adeguata tecnologia per garantire trattamenti ad intensità modulata e con tecniche di IGRT. Il trattamento radioterapico con intento radicale può essere esclusivo o associato alla ADT, per 4-6 mesi nel rischio intermedio sfavorevole e per 2 anni nei rischi alto e altissimo.	

	<p>La RT adiuvante post-chirurgica, sul letto operatorio, deve essere presa in considerazione nei i pazienti con fattori di rischio sfavorevoli (pT3b/T4, Gleason 8-10, e/o pN1)</p> <p>La radioterapia di salvataggio precoce può essere riservata ai pazienti pT3a pN0 R0-R1 (con singolo margine positivo) qualora il PSA divenga detettabile (comunque < 0,2 ng/ml) in alternativa al trattamento postoperatorio adiuvante.</p> <p>La radioterapia di salvataggio tardiva viene proposta ai pazienti con recidiva biochimica (PSA > 0,2) dopo PR.</p>	
GIC POST-OP	<p>I risultati dell'esame anatomopatologico possono essere discussi, ove indicato, dai membri del GIC alla luce dell'esame istologico definitivo, completo delle informazioni sui margini. In questa sede vengono rivalutati:</p> <ul style="list-style-type: none"> -risultati raggiunti dall'intervento, -necessità di ulteriori esami di stadiazione/approfondimento, -iter terapeutico post-chirurgico 	
Terapia dopo PR	<p>Per i pazienti sottoposti a PR il successivo iter può prevedere, a seguito di valutazione GIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> -radioterapia adiuvante -radioterapia di salvataggio precoce -radioterapia di salvataggio tardiva -terapia ormonale 	
Follow up dopo PR	<p>La gestione del follow up, dopo PR, è affidata al medico Urologo per mezzo di controlli clinico-strumentali programmati (DRE e PSA) al fine di monitorare: - l'outcome e la tossicità post-chirurgiche.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Il medico fornisce al paziente le informazioni relative a -la cadenza di visite ed esami -gli operatori coinvolti -le modalità di accesso in caso di sintomi o segni sospetti di ripresa di malattia <p>In caso di recidiva biochimica il paziente può essere sottoposto agli esami di restaging</p>	
Follow up dopo RT radicale curativa o adiuvante	<p>La gestione del follow up, dopo RT, è affidata al medico Radioterapista Oncologo per mezzo di controlli clinico-strumentali programmati (DRE e PSA) al fine di monitorare l'outcome e la tossicità post-attinica.</p> <p>Il medico fornisce al paziente le informazioni relative a:</p> <ul style="list-style-type: none"> -la cadenza di visite ed esami -gli operatori coinvolti -le modalità di accesso in caso di sintomi o segni sospetti di ripresa di malattia <p>In caso di recidiva biochimica il paziente viene sottoposto agli esami di restaging</p>	
Recidiva locale dopo trattamento radicale	<p>I pazienti con recidiva locale dopo trattamenti radicali vengono valutati dai membri del GIC per definire il successivo iter in base all'aspettativa di vita, alla sede di recidiva e al pregresso trattamento: trattamento locale (radioterapia, prostatectomia di salvataggio, terapia focale di salvataggio) vs ADT.</p>	
mCS-PCa	<p>Per i pazienti con malattia metastatica deve essere garantita la presa in carico oncologica per la stadiazione, il trattamento farmacologico, il controllo dei sintomi e la tempestiva transizione alle cure palliative. La discussione in GIC è da considerarsi per un eventuale approccio multimodale.</p> <p>In caso di malattia metastatica "de novo" o in "relapse" dopo trattamento primario (PR/RT), l'ADT è il trattamento cardine.</p> <p>Una novità in campo di ADT è il Relugolix, primo antagonista non peptidico del recettore GnRH in formulazione orale approvato e commercializzato in Italia (anno 2024), associato a un rapido recupero del testosterone dopo la sua sospensione, riduce il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE).</p> <p>In base all'aspettativa di vita, al "burden" (alto/basso) di malattia e/o alle sedi di</p>	

	<p>malattia metastatica, l'introduzione di una terapia combinata è da considerarsi. In particolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In caso di malattia ad alto volume (secondo i criteri CHAARTED) e "fit" per docetaxel: ADT+Docetaxel 75mg/mq ev g1; q21 per 6 somministrazioni + Abiraterone 1000 mg/die + Prednisone 10 mg/die; oppure ADT+Docetaxel 75mg/mq ev g1; q21 per 6 somministrazioni + Darolutamide 1200 mg/die • in caso di paziente "unfit" per chemioterapia a base di taxani ed indipendentemente dal carico di malattia (alto/basso): ADT+ ARSi (apalutamide o enzalutamide in caso di pazienti "unfit" per chemioterapia a base di taxani e ad alto rischio secondo i criteri dello studio LATITUDE: Abiraterone 1000 mg/die + Prednisone 10 mg/die • in caso di malattia a basso volume (secondo i criteri CHAARTED), ADT+RT. 	
Malattia oligometastatica CS dopo trattamenti radicali	<p>I pazienti con malattia oligometastatica, definita come presenza di ≤3-5 metastasi, vengono discussi dai membri del GIC per eventuale indicazione ad un approccio di tipo multimodale con ADT e MDT (metastases directed therapy), mediante radioterapia o chirurgia (studi STOMP, ORIOLE).</p>	
nmCR-PCa	<p>La malattia resistente alla castrazione (CRPCa) identifica un gruppo eterogeneo di pazienti caratterizzato da progressione dopo avvio di ADT di prima linea e soppressione gonadica (testosteronemia ≤0.5 ng/ml). Il rialzo progressivo del PSA, in assenza di metastasi a distanza all'imaging tradizionale (TC+ scintigrafia ossea), configura il quadro di nmCR-PC. Nei pazienti affetti da nmCR-PC ad alto rischio (ovvero con PSA <i>doubling time</i> < 10 mesi), l'aggiunta di ARSi (Apalutamide, Enzalutamide, Darolutamide) alla ADT è indicata.</p>	
mCR-PCa (allegato 5 e 7)	<p>Nei pazienti con mCRPCa, è indispensabile il mantenimento di una soppressione androgenica adeguata.</p> <p>Le opzioni di cura sono molteplici e prevedono l'utilizzo di chemioterapia, ARSi, PARPi e radio-farmaci. La scelta è multifattoriale, basata su caratteristiche specifiche del paziente, della malattia e delle linee di trattamento precedente effettuate.</p> <p>In particolare: Docetaxel in monoterapia è indicato in presenza di malattia sintomatica e/o viscerale quando non effettuato ancora ARSi; quando effettuato ARSi è preferibile ad altro ARSi, data la cross resistenza tra due ARSi in sequenza;</p> <p>Abiraterone Acetato e prednisone o Enzalutamide sono preferibili come prima opzione se malattia asintomatica o paucisintomatica o possono essere utilizzati come opzione terapeutica dopo docetaxel;</p> <p>Cabazitaxel nelle linee successive dopo trattamento con docetaxel ed ARSi;</p> <p>Olaparib in monoterapia, per i pazienti con mutazioni nei geni BRCA1/2 (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), in progressione dopo precedente trattamento con ARSi.</p> <p>Olaparib in associazione ad Abiraterone Acetato e prednisone per i pazienti in cui la chemioterapia non è clinicamente indicata. Tale opzione terapeutica non è rimborsata al momento della stesura di questo PSDTA per cui l'indicazione potrebbe subire modificazioni.</p> <p>Radium223 è indicato in caso di malattia esclusivamente ossea e sintomatica, senza localizzazioni viscerali; già trattata con chemioterapia ed ARSi.</p> <p>Lutezio PSMA con o senza inibitore della via del recettore degli androgeni, nella malattia positiva all'antigene di membrana specifico della prostata (prostate-specific membrane antigen, PSMA), in pazienti precedentemente trattati con inibitore della via dell'AR e chemioterapia a base di taxani. Tale opzione terapeutica non è disponibile al momento della stesura di questo PSDTA per cui l'indicazione potrebbe subire modificazioni. Nei pazienti pluritrattati valutare la possibilità di inserimento in protocolli clinici o in programmi di accesso allargato</p>	

	<p>compassionevole (Expanded Access Programm)</p> <p>Se ECOG PS\geq 2 in assenza di opzioni terapeutiche utile attivazione delle cure palliative.</p> <p>L'osso rappresenta la sede più comune di metastasi (80% dei casi) nei pazienti con mCRPCa. Il trattamento con bifosfonati (acido zoledronico) o denosumab viene preso in considerazione come pratica clinica associata in caso di evidenza di metastasi ossee per ridurre il rischio di eventi scheletrici avversi oppure in caso di ipercalcemia. La gestione dei pazienti con metastasi ossee è multidisciplinare e deve coinvolgere radioterapista ed ortopedico.</p>	
Test genomici predittivi	<p>Si raccomanda l'esecuzione dell'analisi somatici di BRCA per tutti i pazienti nella fase di malattia metastatica; in caso di riscontro di mutazione somatica è indicato l'esecuzione dell'analisi germinale e l'invio a consulenza genetica.</p>	
Cure Palliative	<p>Si raccomanda di eseguire un consulto specialistico di Cure Palliative in tutti i casi di malattia avanzata con forte carico di sintomi o condizioni generali compromesse (ECOG PS \geq 2) a prescindere dalle opportunità di trattamento attivo. Anche l'occorrenza ripetuta di eventi acuti che richiedano l'accesso alle strutture di emergenza e/o il ricovero ospedaliero costituiscono indicatori importanti della necessità di presa in carico di cure palliative.</p> <p>Nelle fasi più avanzate della malattia, qualora non vi sia più indicazione a trattamenti attivi, si raccomanda l'attivazione di una assistenza continuativa di Cure Palliative a domicilio o in struttura Residenziale dedicata.</p>	
Ruolo delle Organizzazioni di Volontariato (ODV)	<p>La diagnosi di carcinoma prostatico per la sua prevalenza rappresenta un problema non solo sanitario ma anche socio-economico: le associazioni di volontariato contribuiscono alla promozione di programmi di prevenzione, e sono di supporto nel percorso personale delle pazienti. La Regione Piemonte si avvale del loro contributo nel disegno e validazione del PSDTA per garantire l'umanizzazione del percorso e la garanzia della sua applicazione</p>	

13. DIFFUSIONE ED IMPLEMENTAZIONE DEL PSDTA

Al fine di favorire la diffusione e la implementazione del PSDTA, si possono considerare le seguenti azioni:

1. pubblicazione e diffusione attraverso il sito della Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta
2. eventi formativi ECM rivolti agli operatori sanitari (MMG es.)
3. diffusione di brochure informative orientate alla popolazione maschile.
4. pubblicazione del PSDTA sul sito aziendale.
5. iniziative promosse dalle Direzioni Aziendali volte a diffondere la cultura migliorativa attraverso il PSDTA. In particolare le Direzioni Aziendali provvederanno, per specifica competenza, a descrivere la mappatura dei Servizi integrati nel PSDTA e a fornire i tempi di attesa per l'accesso agli stessi; provvederanno inoltre, attraverso appositi strumenti a disposizione, ad elaborare procedure per il monitoraggio degli indicatori.
6. Coinvolgimento delle Organizzazioni di Volontariato.

14. VERIFICA DELL'APPLICAZIONE ED INDICATORI

Le autovalutazioni sono realizzate dal personale della struttura, gli audit interni da personale dell'organizzazione aziendale e quelli esterni da personale non appartenente all'organizzazione.

L'audit clinico è un processo di miglioramento della qualità che cerca di migliorare l'assistenza al paziente e gli esiti attraverso una revisione sistematica dell'assistenza rispetto a criteri precisi, e la realizzazione del cambiamento. Aspetti di struttura, processo ed esito vengono selezionati e valutati sistematicamente, in rapporto ad espliciti criteri. Dove è indicato, i cambiamenti vengono realizzati a livello individuale, di team o di servizio e vengono effettuati

successivi monitoraggi per confermare il miglioramento dell'assistenza sanitaria erogata. (National Institute for Health and Clinical Excellence 2002).

Il processo dell'audit clinico può essere rappresentato come un ciclo, costituito da cinque passaggi chiave, gerarchicamente subordinati:

1. identificare l'ambito e lo scopo dell'audit clinico;
2. definire i criteri e gli strumenti per il monitoraggio degli indicatori;
3. osservare la pratica e raccogliere i dati;
4. confrontare i risultati con gli standard;
5. realizzare il cambiamento.

Nella tabella che segue sono proposti gli indicatori di riferimento; alcuni di essi sono stati tratti da Nag N et al, Development of Indicators to Assess Quality of Care for Prostate Cancer, Eur Urol Focus 2018; 4: 57-63.

	Indicatore	Standard minimi desiderabili	Valore osservato	Tempo
1	Numero annuo di pazienti trattati per Centro, stratificati per trattamento: chirurgia, focal therapy, radioterapia (indicatore di attività)	50 pazienti		
2	Percentuale di pazienti con tumore prostatico a rischio basso o intermedio/basso sottoposti a sorveglianza attiva	≥90%		
3	Numero annuo di pazienti con carcinoma prostatico sottoposti a nuovi trattamenti ormonali (abiraterone, enzalutamide, apalutamide, darolutamide) (indicatore di attività)	≥ 90%		
4	Tempo medio di presa in carico CAS (intercorso tra la richiesta e l'espletamento della visita CAS) (indicatore di processo)	≤7 giorni		
5	Percentuale di margini positivi dopo prostatectomia radicale, stratificato per tipo di intervento e stadio di neoplasia (indicatore di processo)	<20%		
6	Percentuale di pazienti sottoposti a trattamento radicale per tumore prostatico con entrambe le valutazioni urologica e radioterapica che precedono il trattamento (indicatore di processo)	≥ 90%		
7	Tempo medio (durante l'anno in corso) intercorso tra la data della biopsia e la consegna del referto istologico positivo (indicatore di processo)	≤45 giorni		
8	Percentuale annua di pazienti sottoposti a riabilitazione pelvica postoperatoria (indicatore di appropriatezza)	≥90%		
9	Percentuale annua di pazienti con tossicità genitourinaria o gastrointestinale di grado ≥III in corso/in esiti di radioterapia per carcinoma prostatico (indicatore di esito)	<10%		

15. AGGIORNAMENTO

Le proposte contenute nel documento saranno soggette ad un continuo aggiornamento con cadenza di revisione biennale. Nel rispetto delle nuove acquisizioni scientifiche (nuove linee guida, nuovi farmaci, esiti della ricerca scientifica) la cadenza potrà essere annuale. Sarà compito del gruppo di lavoro che ha redatto questa prima edizione, apportare gli aggiornamenti necessari in tema di diagnosi e trattamento.

16. ARCHIVIAZIONE

Si suggerisce fortemente l'archiviazione dei PSDTA su supporto informatico in modo da consentire l'immediata disponibilità ed accessibilità per la consultazione da parte del personale.

Il PSDTA dovrà essere trasmesso con nota ufficiale da parte delle Direzioni Aziendali alla Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta e sarà conservato e consultabile presso gli uffici della stessa.

17. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Per la definizione delle presenti linee di indirizzo sono stati utilizzati i seguenti documenti

- Direzione Generale della Programmazione sanitaria, Ministero della Salute. Monitoraggio e valutazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali, 2017.
- Linee di indirizzo nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali per le demenze, Tavolo per il monitoraggio del recepimento ed implementazione del Piano Nazionale Demenze 5/07/2017.
- Ministero della Salute. Piano Nazionale Cronicità, 2017.
- PNLG. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornate raccomandazioni per la pratica clinica. Maggio 2002
- Raccomandazioni per la costruzione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PSDTA) e Profili Integrati di Cura (PIC) nelle Aziende Sanitarie della Regione Piemonte, AReSS, 2007 [154]
- Ripa F. I percorsi diagnostici terapeutici assistenziali. In "Il bilancio sociale e il bilancio di missione come strumenti per il governo clinico-assistenziale ed economico". ASL Torino 4, maggio 2008. Pp 53-67
- AIRO. Linee Guida Tumori della Prostata, 2016. Tumori Journal; Vol 2, Issue special: S1-S79.
- AIOM. Linee Guida Carcinoma della Prostata, 2021.
- AIOM. Raccomandazioni AIOM per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico, 2021.
- Tsoodikov A, et al Reconciling the Effects of Screening on and PLCO Trials. Prostate Cancer Mortality in the ERSPC di (Ann Intern Med. 2017 Oct 3;167(7):449-455.
- 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.
- E J Small, F Saad, S Chowdhury, S Oudard, B A Hadaschik, J N Graff, D Olmos, P N Mainwaring, J Y Lee, H Uemura, P De Porre, A A Smith, K Zhang, A Lopez-Gitlitz, M R Smith. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Ann Oncol. 2019 Nov; 30(11): 1813–1820.
- R de Wit, M.D., J de Bono, C N Sternberg, K Fizazi, B Tombal, C Wülfing, G Kramer, JC Eymard, A Bamias, J Carles, R Iacovelli, B Melichar, et al., for the CARD Investigators. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer N Engl J Med 2019; 381:2506-2518
- WHO Classification of Tumours fifth edition: evolving issues in the classification, diagnosis, and prognostication of prostate cancer James G Kench , Mahul B Amin, Daniel M Berney et all Histopathology, 2022 Oct;81(4):447-458. doi: 10.1111/his.14711. Epub 2022 Au

18. ALLEGATI

Allegato 1: Stadiazione con imaging convenzionale e per con diversi traccianti

Allegato 2 : Prostatectomia radicale

Allegato 3 : Radioterapia

Allegato 4 : Terapia focale per tumore prostatico in Piemonte

Allegato 5 : Analisi geniche ed impiego dei parp inibitori nel tumore prostatico

Allegato 6 : Radioterapia di salvataggio dopo prostatectomia radicale

Allegato 7 : Trattamento con radioligandi per mCRPC con 177Lu-PSMA

La Rete Oncologica con i suoi Gruppi di Studio e/o in collaborazione con altre istituzioni produce documenti di indirizzo sulle seguenti tematiche, consultabili sul sito di Rete www.reteoncologica.it :

- Assistenza infermieristica
- Assistenza psicologica e sociale
- Riabilitazione
- Nutrizione
- Gestione paziente anziano
- Cure palliative
- Problemi internistici del paziente oncologico
- Gestione farmaci
- Diagnostica anatomopatologica
- Raccomandazioni generali per le vaccinazioni nei pazienti oncologici pubblicate nel 2022