

D.A. n. 114

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE
L'ASSESSORE

“Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA) per il tumore della prostata nella Regione Siciliana”

- Visto** lo Statuto della Regione Siciliana;
- Visto** il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n.502 e s.m.i.;
- Vista** la Legge Regionale 14 aprile 2009, n. 5, recante “Norme per il riordino del Servizio Sanitario Regionale”;
- Visto** il Piano Regionale della Salute 2011-2013;
- Visto** il Decreto Legge 13 settembre 2012, convertito con la legge 8 novembre 2012, n. 189 recante: «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute.»;
- Vista** la Legge Regionale 12 agosto 2014, art. 68, comma 4 inerente l’obbligo di pubblicazione dei decreti assessoriali sul sito internet della Regione Siciliana
- Vista** l’intesa, Rep. 144/CSR del 30 ottobre 2014, tra il Governo, le Regioni, le Province autonome di Trento e Bolzano sul "Documento tecnico di indirizzo per ridurre il burden del cancro – anni 2014-2016" (Piano Oncologico Nazionale 2014/2016);
- Visto** il Decreto Assessoriale 11 novembre 2014 recante “Organizzazione della Rete Oncologica Siciliana Re.O.S.”;
- Visto** il Decreto Ministeriale 2 aprile 2015, n. 70 recante “Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all’assistenza ospedaliera”;
- Visto** il Decreto Assessoriale 1 luglio 2015, n. 1181 di recepimento del predetto D.M. n.70/2015;
- Visto** il Decreto Assessoriale n. 1090 del 13 giugno 2016 e s.m.i. con il quale sono state adottate le schede progettuali relative ai Progetti Obiettivo di Piano Sanitario Nazionale (PSN) dell’anno 2016;
- Visto** il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 di definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all’art.1 comma7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502;
- Visto** il D.D.G. n. 2094 del 25 ottobre 2017 con il quale sono state assegnate alle Aziende Sanitarie le somme per lo svolgimento dei suddetti PSN e, tra questi, è stato approvato e finanziato

- all'Ospedale Classificato Buccheri La Ferla un progetto recante "Modello di rete per la gestione del PDTA del tumore della prostata e farmaci antitumorali" che prevedeva: l'elaborazione di un PDTA, l'individuazione dei centri che andranno a costituire la rete che utilizzerà tale PDTA e costruire un modello *web based* legato al progetto e per la sua implementazione;
- Vista** la nota assessoriale prot. n. 37002 del 14 maggio 2018 con la quale è stato costituito un tavolo tecnico per la definizione di un modello di rete per la gestione del PDTA del tumore della prostata;
- Visto** il Decreto Assessoriale 11 gennaio 2019 n. 22 e s.m.i. recante "Adeguamento della rete ospedaliera al D.M. 2 aprile 2015, n. 70;
- Visto** il D.A. n. 1027 del 12 novembre 2020 con il quale è stato recepito il Piano Nazionale di Prevenzione 2020-25;
- Vista** l'Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 17 aprile 2019 recante "Revisione delle Linee Guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti con l'attività territoriale";
- Visto** il D.A. n. 1835 del 20 settembre 2019 con il quale è stata recepita la sopra citata Intesa del 17 aprile 2019 e costituito il Coordinamento Regionale della Rete Oncologica Siciliana;
- Considerato** che tra i compiti della Commissione Regionale di cui al sopra citato D.A. n.1835/2019 vi era, tra gli altri, quello di definire i PDTA oncologici;
- Visto** il documento, elaborato dal gruppo di lavoro preposto e inoltrato al Coordinamento Regionale della Rete Oncologica relativo al Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale del tumore della prostata e il portale *web based* www.prosithe.it cui potranno accedere le strutture individuate per la realizzazione del suddetto PDTA, ratificate dal Coordinamento Regionale della Rete Oncologica nella riunione del 3 novembre 2020;
- Ritenuto** altresì di dover individuare, con successivo provvedimento, le strutture specialistiche pubbliche e private accreditate che possiederanno i requisiti minimi organizzativi, strutturali, professionali, tecnologici e di attività per realizzare il PDTA oggetto di approvazione, in coerenza con le previsioni dell'Intesa Stato-Regioni del 17 aprile 2019 e sulla scorta di una check-list che verrà somministrata a tutte le strutture sanitarie;
- Vista** la check-list da somministrare alle strutture sanitarie, approvata nella riunione del Coordinamento della REOS del 26 novembre 2020;
- Ritenuto**, al fine di garantire l'erogazione delle cure in condizioni di appropriatezza, efficacia, efficienza, equità, qualità e sicurezza, di dover adottare il sopra citato PDTA;

DECRETA

ART. 1

Per le motivazioni citate in premessa, è approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA) per la diagnosi e il trattamento del tumore della prostata nella Regione Siciliana allegato 1 al presente decreto e che ne costituisce parte integrante.

ART. 2

Con successivo provvedimento saranno individuate le strutture specialistiche pubbliche e private accreditate che possiederanno i requisiti minimi organizzativi, strutturali, professionali, tecnologici e di attività per realizzare il PDTA oggetto di approvazione, in coerenza con le previsioni dell'Intesa Stato-Regioni del 17 aprile 2019 e sulla scorta di una check-list che verrà somministrata a tutte le strutture sanitarie.

ART. 3

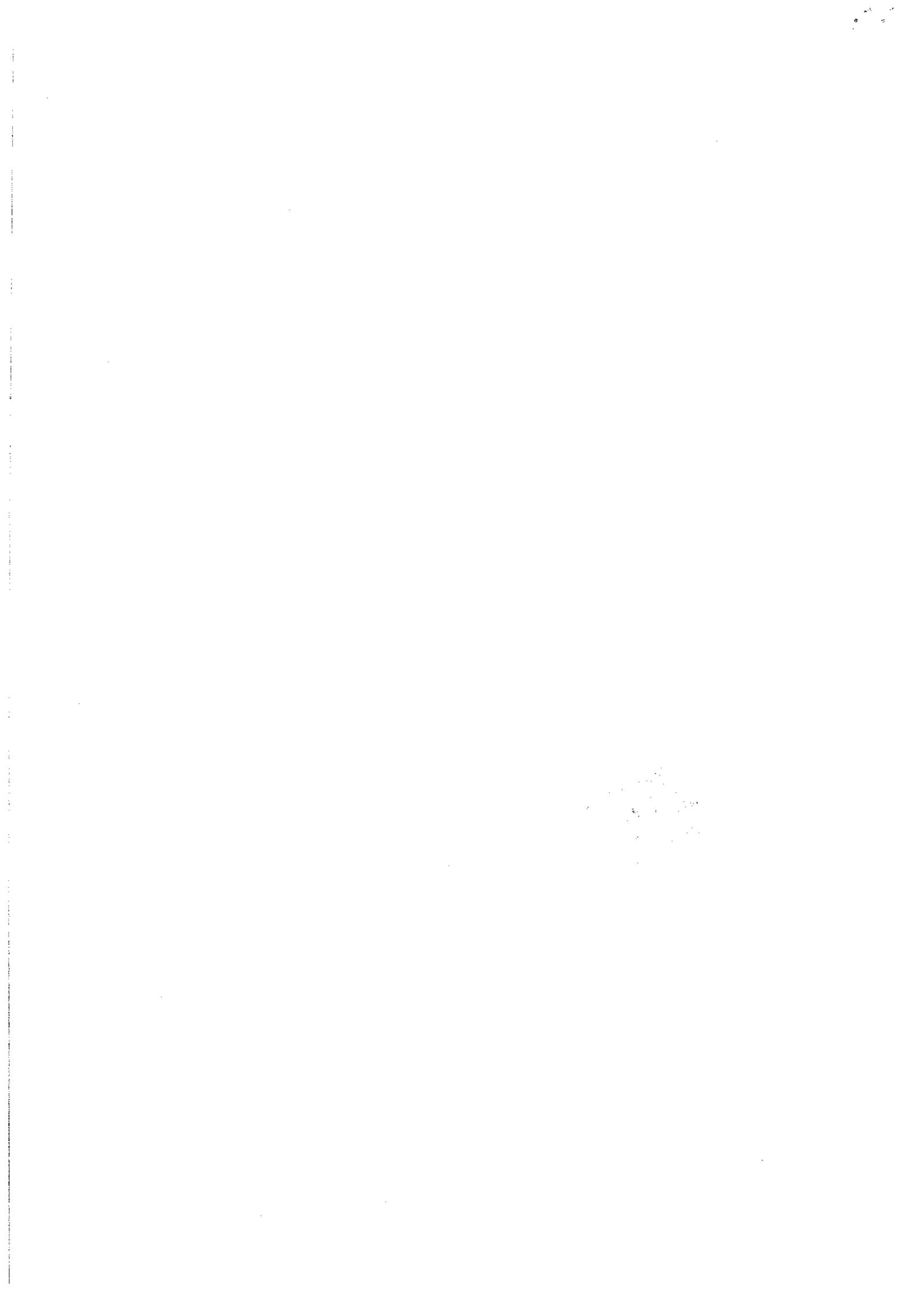
Le previsioni contenute nel presente PDTA saranno soggette a revisione biennale alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento.

Il presente decreto viene trasmesso al Responsabile del procedimento di pubblicazione dei contenuti sul sito istituzionale di questo Assessorato ai fini dell'assolvimento dell'obbligo di pubblicazione e alla Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana per la pubblicazione.

Palermo, 18.02.2021



L'Assessore
Avv. Ruggero Rizza





REGIONE SICILIANA
ASSESSORATO DELLA SALUTE

Percorso diagnostico terapeutico assistenziale
PDTA- Regione Siciliana

TUMORE DELLA PROSTATA

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

Componenti del Gruppo di lavoro che ha realizzato il PDTA del tumore della prostata

Nicolò Borsellino, Coordinatore

Roberto Bordonaro

Pasquale Cananzi

Fabio Cartabellotta

Gaetano Castronovo

Giovanni De Luca

Giuseppe Ivan Di Marco

Ivan Fazio

Francesco Ferraiù

Vincenzo Ficarra

Lucia Li Sacchi

Antonio Lo Presti

Giuseppe Murolo

Michele Pennisi

Stefano Pergolizzi

Gianfranco Savoca

Hanno fornito un prezioso contributo ai lavori del Gruppo:

Chiara Della Casa - CINECA

Antonio Russo

Alessandra Santoro

Salvatore Scodotto

Stefano Campo

INDICE

INTRODUZIONE.....	5
1.IL TUMORE DELLA PROSTATA: DATI EPIDEMIOLOGICI.....	7
1.1Il contesto nazionale.....	7
1.2Il contesto regionale.....	8
2.GLI OBIETTIVI DEL PDTA.....	10
3.IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO.....	11
3.1Criteri di accesso.....	11
3.2Fase diagnostica stadiativa.....	11
3.2.1 La comunicazione al paziente e caregiver.....	18
3.3 Criteri per l'attivazione del Gruppo Oncologico Multidisciplinare.....	19
3.4Trattamento.....	20
3.4.1Criteri per l'eleggibilità al trattamento chirurgico, radioterapico, medico e palliativo	20
3.4.1.1 Criteri per l'eleggibilità al trattamento medico del paziente metastatico.....	24
3.4.2 Criteri per la definizione del trattamento chirurgico appropriato	29
3.4.3 Criteri per la definizione del trattamento radioterapico appropriato	33
4. FOLLOW UP	38
5. DEFINIZIONE DEI BISOGNI E LIVELLI ASSISTENZIALI	39
6. UMANIZZAZIONE, GESTIONE PSICOLOGICA E SOCIO-ASSISTENZIALE.....	40
7. INDICATORI DI PERFORMANCE DEL PDTA.....	42

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

8. QUESTIONARI..... 43

9. BIBLIOGRAFIA, LINEE GUIDA E RIFERIMENTI NORMATIVI..... 44

ALLEGATI:

1) BIOLOGIA MOLECOLARE DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA (ALLEGATO 1)..... 47

2) RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO IN CORSO DI EMERGENZA COVID-19 (ALLEGATO 2).....51

3) SCHEDA PSICO-ONCOLOGICA MULTIDIMENSIONALE.....55

Introduzione: un PDTA proiettato nel futuro

L'Oncologia rappresenta una delle priorità delle politiche sanitarie nazionali e internazionali. Evidenze epidemiologiche in tale ambito fanno registrare ogni anno un aumento sia dell'incidenza che della prevalenza di tali patologie. In Sicilia, i tumori rappresentano la seconda causa di morte, superati soltanto dalle patologie cardio-vascolari.

Il contesto epidemiologico e una continua esponenziale crescita dei bisogni clinici ed assistenziali incoraggiano la definizione di modelli di governance della patologia oncologica che disciplinino ogni fase nodale del percorso: dall'educazione sanitaria, prevenzione primaria e secondaria ed diagnosi precoce, alla presa in carico e follow up in ottica di miglioramento dell'appropriatezza clinica ed organizzativa, di rafforzamento del concetto di multidisciplinarietà, di continuum assistenziale in logica Territorio-Ospedale-Territorio, di empowerment della relazione di valore medico-paziente.

La Regione Siciliana, al fine di offrire un'adeguata risposta assistenziale per tali patologie ha istituito con DA n. 1902 del 11/11/2014 la Rete Oncologica della regione Sicilia "Re.O.S." con l'obiettivo di sviluppare modelli gestionali, inclusi i percorsi clinico-assistenziali, che *"si prendano cura" del malato secondo principi di qualità, dignità, sicurezza, dialogo, solidarietà e formazione.*"

In questa cornice clinica e normativa, il PDTA del Tumore della prostata intende ottimizzare la governance complessiva del paziente con neoplasia prostatica attraverso la definizione di "regole" condivise in aderenza alle Linee Guida di settore, sia in senso "orizzontale" con riferimento alle sinergie tra le aree specialistiche coinvolte nella gestione multidisciplinare della patologia, sia in senso "verticale", per garantire nel tempo, in maniera coerente con l'evoluzione del quadro clinico, gli interventi necessari ed appropriati tra i necessari passaggi tra i livelli di assistenza e setting di cura.

Ma il Gruppo di lavoro di cui mi onoro di essere stato coordinatore ha voluto andare oltre.

Non fermandosi ad una statica e tradizionale stesura cartacea del PDTA, non in linea con le nuove sfide del nostro tempo, ha invece voluto concepire un modello organizzativo innovativo per la condivisione delle regole del nuovo percorso diagnostico-terapeutico. Avvalendoci della preziosa collaborazione di CINECA, abbiamo ideato e successivamente generato una piattaforma web-based, incentrata sui protocolli clinico-operativi costruiti e condivisi da tutto il Gruppo di lavoro, che grazie ad un software gestionale rappresenterà un sistema unico di monitoraggio degli indicatori di performance, secondo criteri oggettivi, legati a volumi di attività, livelli di appropriatezza, risultati qualitativi, parametri economici, facilmente deducibili in qualunque momento e da chiunque ne abbia le credenziali.

Più in particolare, abbiamo creato e messo online una scheda informatizzata (denominato "cruscotto paziente") su di un portale dedicato il cui nome è www.prosithe.it che consentirà a tutti i centri di accedere

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

alla scheda registrando tutti gli indicatori del PDTA prestabiliti, tradotti in scheda informatizzata. Tutto questo consentirà:

- Introduzione e implementazione di flussi informativi
- Cooperazione intra o interaziendale
- Introduzione nuove tecnologie e nuovi processi organizzativi (es. teleconsulto tra specialisti operanti nei centri di riferimento e periferici per l'analisi congiunta di casi critici).
- Creazione di un sistema di Data Entry e Data Output per il monitoraggio complessivo delle performance della Rete e per la creazione del "Registro Pz. Prostata".

La piattaforma consentirà l'analisi ed il monitoraggio costante dei flussi informativi, permetterà di eseguire le analisi delle caratteristiche dei pazienti, della diagnosi e delle scelte terapeutiche in tempo reale.

I flussi informativi saranno trasmessi all'Assessorato della Salute ogni tre mesi o su richiesta della Commissione Scientifica e dei funzionari addetti alla gestione farmaceutica o all'organizzazione delle reti assistenziali della Regione Siciliana. L'analisi dei dati e il monitoraggio dei flussi permetterà all'Assessorato della Salute di programmare gli interventi organizzativi ed economici relativi alla gestione della patologia.

In conclusione, riteniamo di avere svolto un buon lavoro, soprattutto guardando avanti, alle sfide che la Sanità Siciliana ha davanti a sé nei prossimi anni in termini di efficacia, efficienza e sostenibilità.

Dott. Nicolò Borsellino

Coordinatore del Gruppo di lavoro PDTA Carcinoma della prostata

1. TUMORE DELLA PROSTATA: DATI EPIDEMIOLOGICI

1.1 Il contesto nazionale

✓ Fattori di Rischio

Il carcinoma prostatico è divenuto, nell'ultimo decennio, il tumore più frequente nella popolazione maschile dei Paesi occidentali. Alla base di questo fenomeno, vi è la maggiore probabilità di diagnosticare tale malattia che è presente in forma latente nel 15-30% dei soggetti oltre i 50 anni e in circa il 70% degli ottantenni. Nell'ultimo decennio, la diffusione del dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) ha profondamente modificato l'epidemiologia di questo tumore, anche in senso qualitativo. L'emergere di forme clinicamente silenti e biologicamente non aggressive ha infatti reso più difficile l'interpretazione degli studi eziologici e la valutazione della diversa distribuzione dei fattori di rischio in passato correlati all'insorgenza di questa malattia, tra i quali il consumo elevato di carne e latticini, dieta ricca di calcio (con conseguente elevata concentrazione di IGF-I ematico) e alti livelli di androgeni nel sangue. La malattia appare peraltro legata a fattori ereditari in una minoranza di casi.

✓ Incidenza

Nel 2020 sono attesi in Italia circa 36.074 i nuovi casi di tumore della prostata. Il tumore della prostata è il primo tumore più diagnosticato nella popolazione maschile (18,5%).

I tassi d'incidenza standardizzati sulla popolazione nuova europea 2013 per area geografica e sesso x 100.000 sono i seguenti: Nord 147,3 Centro 139,6 Sud e Isole 108,3 nel periodo 2008-2016. Tale gradiente Nord-Centro-Sud è da attribuire alla diversa distribuzione geografica di molteplici fattori tra cui anche la diffusione del test del PSA. Nello stesso periodo 2008-2016 non si sono osservate variazioni annue nei tassi di incidenza. La possibilità di sviluppare un tumore della prostata nell'arco della vita è pari a 1/9. L'incidenza inizia a crescere a partire dalla quarta decade e raggiunge il suo picco tra le fasce di età 70-74.

(Fonte: AIOM/AIRTUM/SIAPEC, I numeri del cancro in Italia 2020).

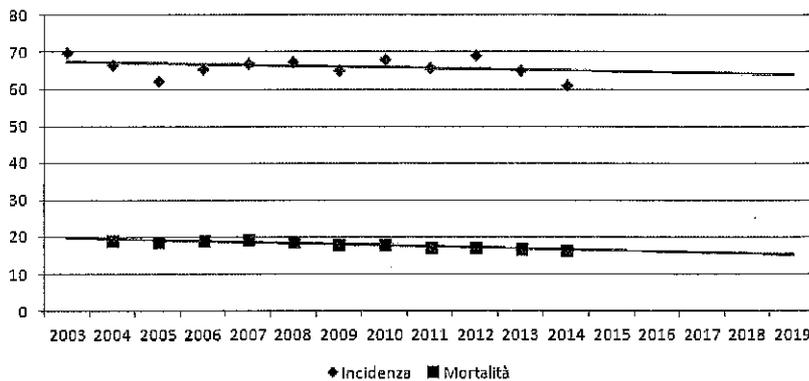
✓ Mortalità

Nel 2017 i decessi per il tumore della prostata in Italia sono stati 7.696. I decessi per tumori della prostata attesi in Italia nel 2020 sono 6800 con un intervallo di previsione al 95% di 6627 – 7018 e una differenza percentuale col tasso di mortalità del 2015 del -15,6%. Il tumore della prostata è al terzo posto come causa di morte nella popolazione maschile (7,7%). La possibilità di morire a causa di un tumore della prostata in Italia è pari a 1/41 negli uomini. La mortalità per tumore della prostata mostra comunque un trend in diminuzione.

(Fonte: AIOM/AIRTUM/SIAPEC, I numeri del cancro in Italia 2020).

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

Stime trend tassi incidenza/100.000 e
mortalità/100.000 al 2019 - Prostata-



✓ Sopravvivenza

La sopravvivenza è il principale outcome in campo oncologico e permette, attraverso la misura del tempo dalla diagnosi, di valutare l'efficacia del sistema sanitario nel suo complesso nei confronti della patologia tumorale. La sopravvivenza, infatti, è condizionata da due aspetti: la fase nella quale viene diagnosticata la malattia e l'efficacia delle terapie intraprese. Sulla sopravvivenza influiscono quindi sia gli interventi di prevenzione secondaria sia la disponibilità e l'accesso a terapie efficaci.

La sopravvivenza a 5 anni degli uomini con tumore della prostata in Italia è pari a 92%. Per i pazienti in vita dopo 1 e 5 anni, la probabilità di sopravvivere altri 5 anni è rispettivamente del 94% e del 96%. l'aspettativa di vita si mantiene stabile.

Nel 2020 si stima una prevalenza di 563.960 italiani che vivono dopo una diagnosi di carcinoma prostatico, vale a dire il 33% dei pazienti di sesso maschile che vivono con o dopo una diagnosi di tumore.

(Fonte: AIOM/AIRTUM/SIAPEC, I numeri del cancro in Italia 2020).

1.2 Il contesto regionale

✓ Incidenza

Con 2.230 nuovi casi medi annui, il tumore della prostata, risulta il più frequentemente diagnosticato tra gli uomini siciliani, rappresentando il 17.3% del totale dei tumori.

In termini di tasso standardizzato l'incidenza media regionale è 65.2 (63.8-66.6) e varia da 52.1 (47.4-57.1) ad Agrigento a 74.7 (69.7-80.0) a Siracusa. I tassi standardizzati significativamente più elevati si osservano a Catania e Siracusa. Un siciliano ogni 10 ha il rischio teorico di avere una diagnosi di tumore della prostata nel corso della sua vita (dalla nascita agli 84 anni). Il numero di casi prevalenti nella popolazione è stimato in 19.354.

(Fonte: DASOE)

✓ Mortalità

A causa di questo tumore ogni anno si verificano in Sicilia circa 744 decessi. Il tumore della prostata, per la frequenza particolarmente elevata nell'età più avanzata, causa una perdita di anni potenziali (0-74) relativamente contenuta, 8.195.

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

I rapporti standardizzati di mortalità mostrano eccessi statisticamente significativi nella provincia di Catania, Messina e Siracusa.

Il tumore maligno della prostata ha fatto registrare in Sicilia, nel triennio 2016-2018, un numero medio annuale di ricoveri pari a 1.969, ai quali corrisponde un tasso standardizzato di 0,55 ricoveri/100.000 abitanti/anno (IC95%: 0.54-0.57).

I tassi standardizzati di ricovero ordinario più bassi si osservano a Trapani, 0,34 (0,31-0,38) e i più elevati a Catania, 0,64 (0,60-0,67).

I ricoveri per tumore della prostata presentano una degenza media di 6,4 giorni. In media i ricoveri fuori Asl sono in media del 16,3% ma molto inferiori nelle Asp di Catania (4,6%) e Palermo (4,5%).

Per questo tumore una percentuale rilevante, 22,8%, dei ricoveri avviene fuori regione.

(Fonte: DASOE).

C61 PROSTATA

AZIENDA SANITARIA	Numero medio annuale	Tasso grezzo x100.000	Rischio 0-84 anni x100	ASR EU x100.000	Intervalli di confidenza al 95%		Casi prevalenti stimati con tassi AIRTUM
					Limite inferiore	Limite superiore	
ASP 1 Agrigento	166,3	76,6	7,9	52,1	47,4	57,1	1725
ASP 2 Caltanissetta	102,8	78,0	8,3	55,7	50,3	61,6	1045
ASP 3 Catania	506,5	96,1	10,9	72,9	69,7	76,3	4182
ASP 4 Enna	80,3	94,7	9,3	65,3	58,1	73,2	672
ASP 5 Messina	306,8	98,6	9,5	64,5	60,8	68,4	2468
ASP 6 Palermo	529,3	87,6	9,5	64,0	61,2	66,8	4794
ASP 7 Ragusa	144,0	93,5	10,2	65,7	60,3	71,5	1223
ASP 8 Siracusa	214,5	108,7	11,3	74,7	69,7	80,0	1566
ASP 9 Trapani	180,0	85,1	9,2	54,9	50,2	60,0	1678
REGIONE SICILIA	2230,3	92,0	9,8	65,2	63,8	66,6	19354

Incidenza e prevalenza per tumore della prostata (Banca Dati Registri Tumori della Sicilia 2019)

T. M. della prostata (ICD-IX 185) , Uomini

AZIENDA SANITARIA	Numero medio annuale	Tasso grezzo x100.000	Tasso Standardizzato x 100.000	SMR	Intervalli di confidenza al 95%	
					Limite inferiore	Limite superiore
ASP Agrigento	66	31,0	15,10	92,5	85,2	100,2
ASP Caltanissetta	36	27,2	14,90	89,5	80,0	99,8
ASP Catania	157	29,5	17,70	107,1	101,6	112,8
ASP Enna	30	35,2	16,90	100,6	88,9	113,4
ASP Messina	116	37,7	18,70	111,1	104,4	118,0
ASP Palermo	165	27,0	15,50	93,8	89,1	98,7
ASP Ragusa	45	28,9	15,70	95,1	86,1	104,8
ASP Siracusa	66	33,5	18,90	115,2	106,2	124,8
ASP Trapani	62	29,4	14,50	88,4	81,2	96,0
REGIONE SICILIA	744	30,4	16,50	100,0	97,6	102,4

Mortalità per tumore della prostata (elaborazione DASOE su base dati ReNCaM 2010-2018)

2. GLI OBIETTIVI DEL PDTA

Il presente PDTA intende:

- Facilitare la collaborazione tra gli specialisti in ottica T-H-T attraverso momenti strutturati di condivisione e confronto anche in logica di prevenzione e tempestivo invio del paziente al setting gestionale appropriato;
- Progettare un percorso dedicato supportato da specifici protocolli clinico-organizzativi per ogni fase del percorso, dalla presa in carico al follow up, con particolare focus su:
 - sintomatologia di allerta al fine di assicurare una presa in carico tempestiva e appropriata,
 - criteri di presa in carico e gestione del paziente in funzione del livello di criticità della patologia, comorbidità, età e dei relativi setting assistenziali
- Eliminare/contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inappropriata nell'offerta assistenziale
- Offrire a ogni paziente l'approccio diagnostico iniziale più appropriato, standardizzare i comportamenti medici nella scelta delle indagini, ridurre lo "spreco" prescrittivo, ridurre l'over-treatment diagnostico"
- Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi
- Assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica tra setting di cura differenti con particolare riguardo ai bisogni/livelli assistenziali ed alla umanizzazione delle cure
- Identificare e monitorare specifici indicatori di processo e di risultato strettamente riconducibili alla patologia
- Diffondere la cultura dell'auditing continuo per verificare l'efficacia e la corretta applicazione delle "regole"
- Contenere i rischi di natura clinico organizzativa correlati al percorso
- Migliorare gli outcomes
- Ottimizzare le risorse

Evidenze scientifiche considerate

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (EAU, NCCN, ASTRO), unitamente alla letteratura scientifica e relative EBM.

3. IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO

3.1 Criteri di accesso al PDTA

Il paziente ha accesso al percorso nelle seguenti fattispecie cliniche tipiche:

- a. Paziente accede a PS con sintomatologia acuta riferibile a neoplasia della prostata
- b. Paziente con sintomatologia acuta riferibile a metastasi ossee
- c. Paziente sintomatico non ospedalizzato con aumento PSA, nodulo sospetto (USTR/ER), TURP per IPB (ADC positivo)
- d. Paziente già diagnosticato per neoplasia prostatica non metastatica già in carico presso la struttura ospedaliera
- e. Paziente già diagnosticato per neoplasia prostatica metastatica inviato dall'esterno (MMG, Ambulatori territoriali, altro).

- a. Il naive sintomatico che accede a PS con sintomatologia acuta riferibile a neoplasia della prostata sarà sottoposto a triage, visita medica con esame obiettivo, esami ematochimici, inserimento catetere vescicale ed inviato a consulenza urologica per conferma del sospetto diagnostico. In caso di sospetto confermato il paziente verrà sottoposto a visita urologica per esecuzione biopsia ecoguidata (vedi capitolo 3.2)
- b. Il paziente con sintomatologia acuta riferibile a metastasi ossee viene valutato dall'unità operativa di ambito oncologico di accesso (Oncologia Medica, Radioterapia Oncologica) per la conferma del sospetto diagnostico ed eventualmente avviato o a discussione nel gruppo oncologico multidisciplinare, qualora rientri nei criteri di cui al capitolo 3.3, o all'ambulatorio di Oncologia Medica per la terapia medica (vedi capitolo 3.4.1.1).
- c. Il paziente sintomatico non ospedalizzato con segni clinici di cui alla lett c) accede direttamente alla visita urologica per l'esecuzione della biopsia ecoguidata e, in caso di referto positivo, avviato alla successiva stadiazione (vedi capitolo 3.2) ed al gruppo oncologico multidisciplinare (capitoli 3.3 e 3.4.1)
- d. Il paziente viene sottoposto a stadiazione (se non effettuata, capitolo 3.2), alla valutazione del gruppo oncologico multidisciplinare per la proposta terapeutica (capitoli 3.3 e 3.4.1), per poi essere affidato alle varie UU.OO di competenza.
- e. Il paziente viene indirizzato all'U.O. di Oncologia Medica per la valutazione e la prescrizione della terapia medica (capitolo 3.4.1.1). Qualora presentasse i criteri di cui al capitolo 3.3 e non avesse in precedenza ricevuto nella struttura ospedaliera precedente una valutazione multidisciplinare, il paziente viene avviato a discussione da parte del gruppo oncologico multidisciplinare.

3.2 Fase diagnostico- stadiativa

Diagnosi

La diagnosi di carcinoma prostatico si basa essenzialmente sulle seguenti indagini:

- a. Esplorazione rettale
- b. Dosaggio del PSA
- c. Tecniche di immagini
- d. Agobiopsia prostatica

Per particolari tecnici si rimanda alle Linee Guida richiamate nel documento

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

a. Esplorazione rettale

L'esplorazione rettale (ER) deve costituire il primo approccio diagnostico al paziente che presenti sintomatologia riferibile a una possibile patologia prostatica.

Un sospetto palpatorio all'ER, associato ad un PSA >2 ng/ml, presenta un valore predittivo positivo tra il 5 e il 30%.

L'ER, tuttavia, sebbene indispensabile nella valutazione del paziente, non può essere utilizzata singolarmente come unica metodica diagnostica, in quanto presenta bassi livelli di sensibilità (valore predittivo positivo), e specificità.

b. Dosaggio PSA

Elementi tecnico-pratici:

- 1) Raccomandabile effettuare i dosaggi sempre con lo stesso metodo e possibilmente nello stesso laboratorio per il monitoraggio del singolo paziente.
- 2) Il laboratorio dovrebbe sempre indicare quale metodica viene utilizzata per la determinazione del PSA totale e del PSA libero, fornendo le informazioni necessarie ad identificare esattamente il metodo commerciale utilizzato.
- 3) Il laboratorio dovrebbe sempre indicare quale calibratore viene utilizzato (WHO 96/670, altro)
- 4) In caso di adozione di uno standard diverso da quello precedentemente in uso, il laboratorio dovrebbe discutere con i clinici di riferimento l'eventuale aggiustamento del livello di cut off.
- 5) Il laboratorio dovrebbe sempre indicare quando il metodo viene cambiato, segnalandolo nel referto per un periodo adeguato.
- 6) In caso di cambio del metodo di determinazione, il laboratorio dovrebbe discutere con i clinici di riferimento eventuali procedure per allineare i risultati storici con quelli attuali.
- 7) Il rapporto PSA libero/totale non dovrebbe essere preso in considerazione con PSA totale ≤ 2 ng/ml o ≥ 10 ng/ml
- 8) Il laboratorio dovrebbe predisporre istruzioni per la gestione ottimale della fase pre-analitica e vigilare sulla corretta applicazione delle stesse.

N.B. Pur essendo contenuti nelle principali linee-guida nazionali ed internazionali, il gruppo di lavoro, visto il largo uso del test del PSA, tende a rimarcare come i punti 3), 4) e 6) siano difficilmente realizzabili in considerazione del fatto che gli accertamenti vengono spesso eseguiti in laboratori dispersi sul territorio.

Elementi interpretativi

- 1) Il PSA non può essere considerato l'unico criterio per decidere se fare o meno la biopsia.
- 2) La scelta se fare la biopsia deve basarsi sul sospetto clinico ricavato dalla ER e/o dal PSA integrati però con informazioni cliniche addizionali e con la valutazione di eventuali fattori di rischio
- 3) Un singolo valore elevato di PSA non dovrebbe comunque indurre subito a decisioni cliniche, ma dovrebbe essere confermato da una nuova rilevazione dopo alcune settimane
- 4) Nella scelta di procedere alla biopsia, la PSA velocity non dovrebbe essere considerata nei casi con valori di PSA < 2 o > 10 ng/ml
- 5) Nei pazienti con PSA Totale basso (es. fra 2 e 4 ng/mL), nei quali la determinazione del PSA libero può essere meno precisa, la PSA density ha un'accuratezza diagnostica migliore del rapporto PSA Libero/PSA Totale.

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

6) Le linee guida più recenti suggeriscono di eseguire il PSA libero solo nei casi con PSA totale compreso fra 2 e 10 ng/ml

c. Tecniche d'immagini:

Ecografiatransrettale (ETG-TR)

Attualmente l'ecografia trans rettale gioca un ruolo indispensabile nella guida della biopsia prostatica.

L'ecografia transrettale, inoltre, trova le seguenti indicazioni:

- nel caso di un importante interessamento extra-capsulare è in grado di dimostrarne la sede e l'estensione, anche se la sensibilità è minore rispetto alla risonanza magnetica, mentre il valore predittivo positivo è simile, ove quest'ultima non sia disponibile;
- nel calcolo del volume prostatico finalizzato alla determinazione della PSA density;
- nel controllo dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per la visualizzazione di un'eventuale lesione solida (recidiva) in loggia prostatica o in sede perianastomotica;
- nella fusione di immagini di risonanza magnetica e immagini ETG per una migliore localizzazione e campionamento bioptico della lesione identificata alla risonanza (MRI-TRUS guided fusion biopsy), sia nei pazienti sottoposti a campionamento bioptico per la prima volta, sia nel campionamento di aree sospette alla risonanza in pazienti con pregresse biopsie negative.

Tomografia computerizzata (TC)

La TC non è una tecnica adeguata per la diagnosi di carcinoma prostatico organo-confinato.

Risonanza Magnetica (RM)

La RM multiparametrica (mp-RM) ricopre un ruolo crescente e fondamentale nell'individuazione del cancro della prostata in pazienti con sospetto clinico.

Attualmente la RM trova chiara indicazione per la guida del campionamento bioptico in pazienti con precedenti biopsie negative e persistente sospetto clinico di cancro della prostata.

Data la non uniforme diffusione di strumenti per l'esecuzione di biopsie con guida RM e le difficoltà nell'utilizzo pratico della fusione di immagini tra mp-RM ed ETG TR real-time, la biopsia cognitiva eseguita sotto guida ecografica sulla base delle immagini RM (senza fusione digitale di immagini) risulta un approccio ragionevole, permettendo comunque di passare da una biopsia 'alla cieca' ad una biopsia mirata. Sebbene alcune linee guida internazionali stiano di fatto spostando l'esecuzione della RM alla prima biopsia diagnostica, il gruppo di lavoro non ritiene che al momento tale indicazione possa riguardare la Sicilia, sia per il livello attuale non del tutto consolidato delle evidenze scientifiche a riguardo sia per il limite della diffusione di strumenti e personale dedicato sul territorio siciliano.

d. Agobiopsiaprostatica

Generalità

L'indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica può derivare da:

- riscontro di una consistenza anomala della ghiandola all'ER,
- un'elevazione dei valori sierici del PSA (vedi oltre). Il valorecut-off del PSA al di sopra del quale dovrebbe essere eseguita la biopsia prostatica (in assenza di ulteriori reperti) è tutt'ora oggetto di discussione: per valori > 10 ng/ml sembrano non esserci dubbi a procedere con la biopsia, mentre per valori

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

tra 2,5 e 10 ng/ml vanno considerati altri fattori come età, PSA libero/PSA totale, PSA density, PSA velocity,

- rilievo di aree sospette all'ecografia transrettale o alla mp-RM (PIRADS >3).

Tali evenienze possono essere anche contemporanee.

Va sottolineato che, prima di sottoporre un paziente a biopsia prostatica è sempre utile valutare l'età del paziente, la presenza di eventuali comorbidità e le possibili conseguenze che la diagnosi stessa potrebbe comportare in funzione delle effettive risorse terapeutiche disponibili.

Procedura

La biopsia è ancora oggi eseguita sotto guida ecografica. La biopsia a sestanti non è considerata più adeguata, come rimarcato dalle principali linee guida sull'argomento, anche quelle del Gruppo Italiano Biopsia Prostatica. Un numero più elevato di prelievi, almeno 12, è infatti ritenuto indicato, oltre a eventuali prelievi mirati su lesioni più o meno sospette visibili alla ETG TR, alla RM o palpabili alla ER.

La biopsia può essere eseguita per via trans perineale e transrettale, ma la prima ha una maggiore detection rate nella zona anteriore ha un minor rischio di sepsi e si presta all'esecuzione con uso del template. Nei pazienti a rischio per sepsi, ospedalizzati, con anamnesi di prostatite o infezioni ricorrenti delle vie urinarie, è raccomandata la via transperineale; la via trans rettale è ammessa previo tampone colturale rettale.

L'uso della RMN-US fusion al primo set bioptico è controverso, anche se è ormai noto che le aree PIRADS 4 e 5 hanno una elevata probabilità di essere un carcinoma di Gleason ≥ 7 .

Nei pazienti in sorveglianza attiva si consiglia una biopsia estesa o di saturazione associata a prelievi mirati sulla scorta della mpRM.

Interpretazione e re-biopsia

Una biopsia negativa non significa necessariamente assenza di tumore: nei seguenti casi è infatti necessario ripetere la biopsia:

- In caso di una prima biopsia negativa e forte sospetto del reperto clinico. La manovra dovrebbe essere ripetuta possibilmente aumentando il numero delle prese biottiche e includendo anche la zona sospetta (soprattutto se i valori di PSA superano la soglia di 10ng/ml). Se disponibile la biopsia può essere ripetuta con tecnica RM-ETG di fusione;
- In caso di biopsia eco-guidata eseguita solo su lesioni ecografiche sospette, eseguendo un mapping più esteso;
- In caso di aumento importante, sopra i 20ng/ml, del PSA; in caso di valori di PSA compresi tra 2,5 e 10 ng/ml, il paziente può essere seguito nel tempo monitorando la "velocità" del PSA, ripetendo la biopsia sulla base di questo parametro;
- Riscontro di aree PIRADS > 3 alla mpRMI
- In caso di reperto istologico di ASAP, nel qual caso è indicata una re-biopsia entro tre - sei mesi dalla prima diagnosi; per i pazienti con diagnosi di PIN di alto grado non sembra necessario effettuare una re-biopsia entro l'anno in assenza di altri indicatori clinici di carcinoma, ma ne viene consigliata la ripetizione tra i 12-24 mesi (non vi sono sufficienti evidenze, invece, per raccomandare, nel tempo, il proseguimento di un follow-up bioptico).

Prelievo e refertazione del campione anatomico patologico (agobiopsia, postPRAD)

È necessario assicurare la standardizzazione degli elementi informativi di input ed output della procedura biottica e di refertazione (indicazioni e le modalità di prelievo, le modalità di campionamento biottico e d'invio del materiale istologico, le informazioni cliniche accluse alla richiesta di esame istologico), nonché le

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

informazioni che devono essere contenute nell'esame istologico di agobiopsie o prostatectomie, importanti a definire le prospettive terapeutiche e la prognosi del paziente.

INFORMAZIONI DI INPUT: DA UROLOGO A ANATOMO-PATOLOGO

Agobiopsia prostatica

Strumentazione indispensabile:

- Ecografo con sonda trans rettale;
- Aghi biotici 16-18 G tru-cut automatici o da utilizzare con pistola.

I campioni biotici devono essere di lunghezza non inferiore ad 1 cm, non frammentati e suddivisi in provette numerate, distinguendo il lato e in base alla zona di prelievo, per l'apice e la parte intermedia: zona periferica, transizionale e anteriore; per la base, oltre queste, anche la centrale.

La richiesta di esame istologico di agobiopsia prostatica deve essere compilata dall'Urologo operatore e deve contenere:

- data del prelievo;
- dati anagrafici del paziente;
- modalità di esecuzione della biopsia
- elenco delle sedi di prelievo;
- ultimo valore del PSA;
- esame obiettivo (ER);
- eventuali referti radiologici (ecografia transrettale, RMN).

Prostatectomia

La richiesta di esame istologico di prostatectomia deve essere compilata dall'Urologo operatore e deve contenere:

- data del prelievo;
- dati anagrafici del paziente;
- tipo di intervento;
- materiale inviato con elenco degli organi inviati;
- ultimo valore del PSA;
- Eventuali referti radiologici (ecografia transrettale, RMN).

INFORMAZIONI DI OUTPUT: DA ANATOMO-PATOLOGO A SPECIALISTI CLINICI PDTA

Agobiopsia Prostatica

Il referto deve riportare in modo esauriente le seguenti informazioni:

- Sede e distribuzione della neoplasia;
- Isto-patologia della neoplasia;
- Grado isto-patologico della neoplasia, coniugando sia lo score che il Gruppo ISUP del Gleason ed indicando un pattern terziario se di volume >5% e di grado > 3;
- Volume tumorale: numero di prelievi biotici con tumore% di tumore nel singolo frustolo;
- Eventuale invasione delle vescicole seminali, extraprostatica; perineurale, vascolare o linfatica.
- Eventuale inadeguatezza del campione per dimensioni o assenza di ghiandole nel prelievo.

Tali informazioni devono essere elaborate in accordo con quanto previsto e riportato in termini di refertazione dagli allegati 1, 2, 3, 4, 5.

Prostatectomia

La superficie del pezzo operatorio deve essere totalmente marcata con inchiostro per evidenziare i margini chirurgici.

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

Il referto deve riportare in modo esauriente le seguenti informazioni:

- Tipo istologico della neoplasia;
- Grado istologico della neoplasia (Gleason score ed ISUP Grade Group);
- Estensione dell'invasione locale (capsula, margini, apice, collo, vescicole seminali);
- Presenza di interessamento peri-neurale e vascolare;
- Staging patologico;
- Numero di linfonodi asportati, numero di linfonodi metastatici con indicazione dell'estensione della malattia.

Tali informazioni devono essere elaborate in accordo con quanto previsto e riportato in termini di refertazione dagli allegati 3, 4, 5, 6. E' auspicabile l'introduzione della digitalpathology nella routine diagnostica anatomopatologica, anche per consentire, nei casi dubbi, un consulto interdipartimentale o esterno.

Stadiazione

Una corretta stadiazione, cioè una definizione accurata dell'estensione della malattia, rappresenta il punto di partenza per:

- ✓ stabilire quale sia la miglior strategia terapeutica;
- ✓ ottenere informazioni riguardo alla prognosi;
- ✓ confrontare i risultati delle varie opzioni terapeutiche.

Va comunque sottolineato come, a tutt'oggi, la stadiazione clinica risulti in una sottostadiazione, rispetto alla stadiazione postchirurgica, che va dal 50% al 68%

Per valutare l'estensione del tumore prostatico a livello locale (T) vengono utilizzate:

- a. l'esplorazione rettale,
- b. l'ecografia prostatica transrettale,
- c. la MRI con bobina endorettale o phased array.

I linfonodi pelvici (N) vengono studiati con:

- d. la TC
- e. laMRI
- f. l'alinfadenectomia pelvica.

La malattia metastatica (M) viene evidenziata con:

- g. la scintigrafia ossea
- h. la TC e/o con altre tecniche di imaging a seconda della sede delle localizzazioni secondarie.

VALUTAZIONE DI T

a. Esplorazione rettale

In pazienti che la ER indica come affetti da malattia localizzata, la sottostadiazione sfiora il 50%

b. Ecografia trans-rettale

L'impiego dell'ecografia prostatica trans rettale (ETG-TR) nella stadiazione del carcinoma prostatico è discutibile, nonostante i notevoli miglioramenti tecnici delle indagini ultrasonografiche e l'introduzione nella pratica clinica, seppure a livello ancora sperimentale, di mezzi di contrasto ecografici.

c. Risonanza magnetica

La RM è la metodica migliore oggi disponibile per definire l'estensione locale del tumore. La pesatura in T2 risulta indispensabile ai fini stadiativi in quanto, data la sua elevata risoluzione spaziale, consente di valutare

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

l'interessamento delle vescichette seminali, della capsula, dei peduncoli neurovascolari e dell'apice prostatico.

VALUTAZIONE DI N

d. Tomografia computerizzata

Sebbene non abbia un ruolo significativo nella valutazione dell'estensione locale di malattia, la TC consente di identificare, benché con i limiti di una stima esclusivamente dimensionale e del suo potere di risoluzione, l'interessamento linfonodale loco-regionale.

e. Risonanza magnetica

La RM, oltre alla definizione del T, consente lo studio del coinvolgimento dei linfonodi locoregionali, pur sempre in relazione al suo potere risolutivo.

f. Linfoadenectomia pelvica di staging

Le tecniche di imaging convenzionali si basano sulla forma e dimensione linfonodale ed hanno una bassa sensibilità e specificità, mentre nuove tecniche diagnostiche, come la PET-Colina sono ancora in fase sperimentale ed attualmente non possono essere raccomandate per riconoscere metastasi linfonodali prima del trattamento. Pertanto la linfoadenectomia pelvica rimane ad oggi la procedura più utilizzata per la stadiazione dei linfonodi regionali.

Il rischio individuale di positività linfonodale può essere stimato preoperativamente mediante l'utilizzo di nomogrammi dedicati che prendono in considerazione diverse variabili, fra le quali il valore di PSA, il Gleason score, lo stadio clinico, la percentuale di frustoli biotici positivi perca.

Rispetto alla linfoadenectomia "limitata", comprendente la sola fossa otturatoria, l'esecuzione della linfoadenectomia estesa (comprendente linfonodi otturatori, iliaci esterni ed iliaci interni) presenta un tasso di positività linfonodale superiore e potrebbe migliorare la sopravvivenza libera da malattia in alcuni sottogruppi di pazienti

Lalinfoadenectomia di staging andrebbe quindi riservata ai pazienti considerati a rischio alto o intermedio (basandosi sui livelli del PSA, sul Gleason score, e sulla stadiazione clinica e radiologica) preferibilmente utilizzando gli appositi nomogrammi che possono aiutarci a valutare il vero rischio di invasione linfonodale.

Al momento attuale non esistono evidenze scientifiche che indicano l'utilizzo della PET/CT con Colina o della PET-PSMA nella stadiazione iniziale della malattia linfonodale nei pazienti con cancro della prostata.

VALUTAZIONE DI M

g. Scintigrafia ossea

La scintigrafia ossea totalbody con ^{99m}Tc -fosfonati ha una elevata sensibilità diagnostica (>90- 95%) con una specificità relativamente inferiore (70-80% a seconda delle casistiche), nel rilevare le metastasi ossee.

I dubbi interpretativi di questa metodica possono essere approfonditi ricorrendo alla TC o alla RM dei segmenti ossei caratterizzati da incertezze interpretative.

Poiché la probabilità di sviluppare metastasi ossee negli stadi iniziali e nei pazienti a basso rischio è estremamente bassa, l'esecuzione della scintigrafia ossea dovrebbe essere evitata nei pazienti a basso rischio (PSA < 10 ng/ml, Gleason score ≤ 6 , neoplasia intracapsulare), in assenza di sintomi o segni biochimici (per es. incremento dei livelli sierici di fosfatasi alcalina).

In generale in corso distadiazione, la esecuzione della scintigrafia ossea è indicata nelle seguenti situazioni:

- T1ePSA>20ng/ml
- T2 e PSA > 10 ng/ml, oppure Gleason score ≥ 8
- T3oT4
- Presenza di sintomi legati alla neoplasia

h. Tomografia computerizzata

Essa ha elevate sensibilità e specificità nella diagnosi delle localizzazioni epatiche, polmonari, linfonodali extra-pelviche ed ossee. In quest'ultime aumentano se la TC viene effettuata in associazione all'esame scintigrafico.

Al momento attuale non esistono evidenze scientifiche che indicano l'utilizzo della PET/CT con Colina, della PET-PSMA o della RMN whole body nella stadiazione iniziale della malattia a distanza nei pazienti con cancro della prostata.

3.2.1 Comunicazione a paziente e caregiver

Conclusa la fase diagnostico stadiativa, il caso verrà discusso dal gruppo oncologico multidisciplinare per la stratificazione della classe di rischio e per la formulazione della proposta terapeutica.

L'approccio multidisciplinare integrato rappresenta la migliore garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico- terapeutico e assistenziale per i pazienti affetti da neoplasia e permette oggi un trattamento personalizzato ricavato dalle caratteristiche biologiche della malattia e dalle condizioni cliniche specifiche del singolo individuo, anche con uno specifico riferimento al piano della comunicazione e della relazione medico-paziente in ogni fase del percorso: comunicazione della diagnosi, progressione di malattia, fine vita.

Appare evidente da una mole di studi che, in fasi cruciali come la comunicazione della diagnosi, del peggioramento, della necessaria sospensione delle cure e del passaggio ad un setting palliativo a mancare è soprattutto la chiarezza fra medici e pazienti.

Quello che è carente – ed in Italia, particolarmente - è una cultura della condivisione nella decisione e l'abitudine a parlare apertamente di decisioni cruciali.

Si ritiene sia da sfatare l'idea che malati e familiari non siano in grado di affrontare questo tipo di comunicazione. I pazienti oncologici sanno (o, nel peggiore dei casi, sospettano) di essere affetti da una malattia grave e, nella gran parte dei casi, vogliono conoscere le loro chances, le opzioni di trattamento, e vogliono soprattutto partecipare alle decisioni che lo riguardano. Ciò è particolarmente vero nelle fasi avanzate di malattia.

Al contrario, spesso è il medico che non sa come trasmettere le informazioni necessarie in modo empatico ed efficace; ciò accade per ragioni diverse, spesso legate ad una carente predisposizione a comunicazioni così delicate o semplicemente per limiti logistici ed organizzativi.

Esistono delle tecniche precise, per la gestione di colloqui così delicati e particolari:

1. Scegliere il setting: prendersi il tempo giusto, scegliere un luogo appartato dove non venire disturbati.
2. Definire la percezione che il paziente ha della propria malattia e della prognosi.
3. Invitare il paziente all'ascolto.
4. Spiegare le varie opzioni e che cosa ci si può ragionevolmente attendere da ciascuna di esse.
5. Valutare con empatia la reazione emozionale del paziente.
6. Riassumere il piano di cura.

Per ciò che concerne la discussione sul fine vita, il paziente che ha una discussione chiara, onesta e sincera con il proprio medico sulla prospettiva del suo fine vita avrà la possibilità di scegliere in modo consapevole sul tipo di cura che preferisce. Alcuni decidono di proseguire con cure specifiche nella speranza di

prolungare la propria sopravvivenza, altri optano per le cure palliative in grado di ridurre al minimo le sofferenze e le degenze ospedaliere.

Tuttavia, è bene sottolineare come diverse esperienze dimostrano che una discussione precoce nel corso della malattia determini un più largo ricorso alle cure palliative ed a ricoveri in hospice, riducendo la generale tendenza ad attuare procedure aggressive nell'ultimo mese di vita. Al contrario, una discussione sul fine vita avvenuta troppo in ritardo può avere importanti ripercussioni sul tipo di trattamento adottato.

Proprio nell'ottica di una precoce comunicazione sul fine vita e la conseguente pianificazione appropriata delle scelte terapeutiche, una strategia fondamentale risulta l'attivazione delle cure simultanee. Le cure simultanee sono l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure per il controllo dei sintomi dal momento della presa in carico del malato oncologico. Il presupposto di tale filosofia di cura è che i pazienti con tumori metastatici che ricevono precocemente le cure per i sintomi in concomitanza ai trattamenti oncologici specifici tendono ad avere una qualità di vita migliore e una sopravvivenza più lunga rispetto ai pazienti che ricevono solo terapie antitumorali, ed una minore percentuale di cure aggressive nel periodo del fine vita, anche alla luce di una comunicazione più precoce.

3.3 Criteri per l'attivazione del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) per definizione della strategia terapeutica (prima e dopo trattamento primario)

Il ruolo del Gruppo oncologico multidisciplinare è volto a garantire a tutti i pazienti con diagnosi di carcinoma prostatico, in relazione alla classe di rischio, un adeguato e corretto trattamento: chirurgico, radioterapico, medico, considerando l'eventuale possibilità di procrastinare un trattamento attivo soprattutto nei pazienti più anziani.

Ciò concorre a:

- ✓ Ridurre "l'autoreferenzialità" e la possibilità di pareri discordi tra i vari specialisti implicati nella patologia.
- ✓ Ridurre il tempo che intercorre tra l'avvenuta diagnosi e l'inizio del trattamento
- ✓ Migliorare i livelli di appropriatezza degli interventi terapeutici.

Da un'attenta analisi delle più recenti linee guida, considerando in questo momento storico l'impossibilità di una univoca strategia terapeutica personalizzata per ciascun paziente appartenente ad una classe di rischio, si ritiene utile riunire il TMD ogni qual volta il paziente risponda ai criteri di eleggibilità sotto-elencati, in particolare in pazienti che presentano elementi di complessità (valutazione geriatrica border-line, scarso performance status, difficoltà alla definizione dell'aspettativa di vita, co-morbidità rilevanti) o su precisa richiesta del paziente stesso.

Il GOM si riunisce periodicamente con l'obiettivo di garantire l'aggiornamento dei propri componenti e della rivisitazione dei protocolli che regolano il funzionamento del PDTA sulla base delle evidenze della letteratura.

I CRITERI DI ELEGGIBILITA' DEL CASO CLINICO ALLA DISCUSSIONE DA PARTE DEL GOM:

CHIRURGIA O RADIOTERAPIA

- **Rischio VeryLow:** cT1c, GS=6 (categoria 1 ISUP), PSA < 10ng/ml, presenza di malattia in < 3 cores, ≤ 50% di coinvolgimento di ciascun core, Psadensity < 0,15ng/mL/g
- **Rischio Low:** malattia localizzata, cT1-T2a, Gs=6, PSA < 10ng/ml, < 3 biopsie positive
- **Rischio Intermediate:** CT2b-T2c, GS7 PSA 10-20ng/ml

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

- **Rischio High:** cT3a, Gs 8-10, PSA>20
- **Rischio Very High:** Se più di un fattore di rischio "alto" o in presenza di cT3b-T4, pattern primario 5 del GS,>4 biopsie positive con GS 8-10

SETTINGS PARTICOLARI

- **Radioterapia Adjuvante:** \geq pT3a, R+, ECE, SVI. Margini chirurgici positivi sono ritenuti particolarmente sfavorevoli se hanno più di 10 mm di coinvolgimento marginale o hanno più di 3 siti di positività.
- **Terapia Metastasi Linfonodali cN+**
- **Terapia Metastasi Linfonodali pN+**
- **Terapia Metastasi Linfonodali: N+ dopo EBRT**
- **Radioterapiadi salvataggio dopo prostatectomia radicale:** (PSA \geq 0,2ng/ml dopo azzeramento e almeno due rialzi consecutivi del PSA, o PSA persistentemente "detectable" dopo la prostatectomia radicale)
- **Progressione biochimica dopo radioterapia ad intento curativo** (PSA \geq 2 ng/ml rispetto al nadir post-radioterapia)
- **Terapia recidiva biochimica in corso di ADT** (M0 resistenti alla castrazione)
- **Terapia Metastasi ossee (e paziente oligometastatico)**

COMPONENTI GOM:

Oncologo Medico

Urologo

Oncologo radioterapista

Radiologo

Anatomopatologo

Infermiere

Case Manager

Sulla base delle necessità potranno partecipare altri specialisti coinvolti nel PDTA (medico nucleare, genetista, biologo molecolare, terapeuta del dolore, psico-oncologo, nutrizionista)

Organizzazione del GOM

RIUNIONE PERIODICA

- CASI VALUTATI
- DURATA DELL'ANALISI DEL CASO: 15/30 MIN
- FORMAT SU CUI ELENCARE I PRESENTI, REGISTRARE E MOTIVARE LA SCELTA TERAPEUTICA (anche in funzione delle comorbilità, trattamenti precedenti, età, religione, etc.) A FIRMA CONGIUNTA.
NEL FORMAT VIENE RIPORTATA LA FASE DOPO LA QUALE IL GOM RIVALUTERA' IL CASO

3.4 Trattamento

3.4.1. Criteri per l'eleggibilità al trattamento chirurgico, radioterapico, medico e palliativo

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

Rischio VeryLow: cT1c, GS ≤ 6, PSA < 10ng/ml, presenza di malattia in < 3 cores, ≤ 50% di coinvolgimento di ciascun core, Psadensity < 0,15ng/mL/g

Surgery	EBRT	OBSERVATION	ACTIVE SURVEILLANCE	ADT
Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita >20 anni	Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita >20 anni	Consigliata nei pazienti ≥ 75 anni e/o con aspettativa di vita < 10 anni	Consigliata nei pazienti <75 anni e con aspettativa di vita ≥ 10 anni	NO

Rischio Low: malattia localizzata, cT1-T2a, Gs=6, PSA < 10ng/ml, < 3 biopsie positive

Surgery	EBRT	OBSERVATION	ACTIVE SURVEILLANCE	ADT
Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita ≥ 10 anni	Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita ≥ 10 anni	Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita < 10 anni*	Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita ≥ 10 anni	NO

Rischio Intermediate: CT2b-T2c, GS7 PSA 10-20ng/ml

Surgery	EBRT	OBSERVATION	ACTIVE SURVEILLANCE	ADT
Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita ≥ 10 anni. Non consigliata nei pazienti con aspettativa di vita ≤ 10 anni	Consigliata sia nei pazienti con aspettativa di vita < 10 anni che ≥ 10 anni	Opzionale nei pazienti con aspettativa di vita < 10 anni Non consigliata nei pazienti con aspettativa di vita ≥ 10 anni	NO	Solo associata alla EBRT

Rischio High: cT3a, Gs 8-10, PSA > 20

Surgery	EBRT	ADT
OPZIONALE Se aspettativa di vita ≥ 10 anni	TRATTAMENTO PREFERITO. E' utile associata alla ADT, non in monoterapia.	Solo se associata alla EBRT 2 anni

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

Rischio Very High: Se più di un fattore di rischio "alto" o in presenza di cT3b-T4, pattern primario 5 del GS, >4 biopsie positive con GS 8-10

Surgery	EBRT	ADT
Non consigliata tranne in alcuni casi selezionatissimi. Solo se non è presente più di un elemento tra: - ≥ cT2b - GS 9-10 - elevato numero di biopsie positive - >50% dei core positivi	Trattamento preferito. E' utile associata alla ADT, non in monoterapia.	Solo se associata alla EBRT 2 anni

Terapia Adjuvante: >pT3a, R+, ECE, SVI. Margini chirurgici positivi sono ritenuti particolarmente sfavorevoli se hanno più di 10 mm di coinvolgimento marginale o hanno più di 3 siti di positività.

EBRT	OBSERVATION	ACTIVE SURVEILLANCE	ADT
(Valutare)	(Valutare)	(Valutare)	SI (Valutare la durata)

Terapia Metastasi Linfonodali pN+

EBRT	Observation	ADT
Si vedi terapia adjuvante +/- ADT	Si in casi selezionati	Preferita in monoterapia o associata a EBRT

Terapia Metastasi Linfonodali: N+ dopo EBRT

Surgery	EBRT	ADT
(Valutare)	(valutare)	Si (Valutare la durata) Chemioterapia

Terapia Metastasi Linfonodali cN+

Surgery	EBRT	ADT
Si	Si	Si (Valutare la durata)

Radioterapiadi salvataggio dopo prostatectomia radicale: (PSA ≥ 0,2ng/ml dopo azzeramento e almeno due rialzi consecutivi del PSA, o PSA persistentemente "detectable" dopo la prostatectomia radicale)

EBRT	OBSERVATION	ACTIVE SURVEILLANCE	ADT
SI	Si (Valutare)	SI (Valutare)	SI (Valutare la durata)

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

Progressione biochimica dopo radioterapia ad intento curativo (PSA \geq 2 ng/ml rispetto al nadir post-radioterapia)

Surgery	Observation	EBRT	ADT
(Valutare) aspettativa di vita > 10 PSA < 10 ng/ml, stadio T1-2 In centri ad alto volume.	(Valutare)	(Valutare) Tempo dalla prima RT	(Valutare)

Terapia della progressione biochimica in corso di ADT (pazienti M0 in fase di resistenza alla castrazione)

Surgery	EBRT	ADT	Altro
NO	NO	SI	Apalutamide Se testosterone < 50 ng/dl Se PSADT < 10 mesi Se PSA > 2 ng/dL Se M0 a TC e Scinti

Terapia Metastasi ossee (e paziente oligometastatico)

Surgery	EBRT	ADT
NO	SI (nel caso sia necessario ottenere un effetto antalgico, in caso di rischio di frattura ossea, coinvolgimento o compromissione del midollo) Se oligometastatico valutare la possibilità di radiotrattare sia il tumore primitivo che le lesioni ossee	SI (in monoterapia o in associazione ad altra opzione farmacologica, vedi capitolo 3.4.1.1)

**In uno studio pubblicato in International journal of Radiation Oncology Maggio 2016, si mette a confronto il management conservativo (l'osservazione) con il trattamento Radioterapico (con o senza ADT). Da questo studio si evince che i tassi di mortalità cancro specifici sono più favorevoli quando il paziente con carcinoma prostatico localizzato moderatamente differenziato o scarsamente differenziato, vengono sottoposti alla Radioterapia.*

Pazienti sottoposti alla radioterapia entro i 6 mesi dalla diagnosi avevano il 30% di probabilità in meno di morire per carcinoma della prostata rispetto a quelli che non si sottoponevano alla radioterapia.

Criteri aggiuntivi di scelta:

- comorbidità
- compliance del Pz. (tipologia di trattamento, effetti collaterali previsti, prossimità logistica)

3.4.1.1 Criteri per la eleggibilità al trattamento medico del paziente metastatico.

Risulta di particolare rilevanza la necessità di formalizzare e condividere tra le varie specialità del PDTA protocolli terapeutici standard nelle varie fasi della malattia metastatica (castrate-sensitive e castrate-resistant) derivanti in primo luogo dalle indicazioni registrate da AIFA e da dati consolidati di “Evidence-based Medicine”.

La definizione condivisa delle regole permette di offrire ad ogni paziente il “gold standard” di trattamento in quella precisa fase metastatica, ridurre i tassi di inappropriata prescrizione, ottimizzare i tempi di realizzazione di programmi terapeutici simultanei tra oncologi e radioterapisti.

L’UO di riferimento per il trattamento medico dei pazienti metastatici è l’Oncologia Medica. La presa in carico del paziente metastatico da parte dell’Oncologia Medica può avvenire:

- Da Pronto Soccorso
- Da Ambulatorio Urologia Territoriale
- Dal MMG
- Da UO Urologia
- Da Ambulatorio di Urologia
- da Ambulatorio di Oncologia Medica
- da UO di Oncologia Medica
- da Ambulatorio di Radioterapia
- da UO di Radioterapia

Gli specialisti (Urologo, Oncologo Radioterapista) che inviano il paziente metastatico in Oncologia Medica, così come l’oncologo medico che prende in carico il paziente ospedaliero inviato dalle altre discipline o il paziente metastatico che gli viene inviato dall’esterno (MMG, ambulatori territoriali, altro) **devono sempre verificare se sia stata effettuata una valutazione multidisciplinare nel caso che il paziente rientri nei criteri del capitolo 3.1 ed eventualmente avviarlo, prima di ogni altra valutazione, alla discussione del gruppo oncologico multidisciplinare.**

Identificazione del tipo di paziente metastatico:

L’oncologo analizza l’anamnesi oncologica remota e prossima ed identifica il tipo di malato metastatico:

MI hormono-sensitive.

Sono pazienti mai trattati con ADT e dunque potenzialmente sensibili ad essa:

- ✓ pazienti con pregressa storia di neoplasia prostatica e recente evidenza di metastasi metacrone.
- ✓ Pazienti con recente diagnosi di neoplasia prostatica con metastasi sincrone.

MI castrate-resistant

Sono pazienti da tempo in trattamento con ADT che hanno sviluppato una resistenza ad essa:

- ✓ Pazienti che sviluppano per la prima volta resistenza all’ADT e necessitano di una terapia da associare per la fase castrate-resistant (1° Linea)
- ✓ Pazienti che trattati con ADT + farmaco di 1° linea per la fase castrate-resistant vanno in progressione (2° Linea)
- ✓ Pazienti che trattati con ADT + farmaco di 2° linea per la fase castrate-resistant vanno in progressione (3° Linea).

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

MI castrate-sensitive: Attività da attuare prima della scelta terapeutica

Durante la visita di presa in carico devono essere previste le seguenti attività:

- anamnesi patologica remota e comorbidità
- definizione del PS
- analisi del carico di malattia (M1 basso volume vs M1 alto volume, usare criteri dello studio CHAARTED, vedi riferimento bibliografico)
- esami ematochimici
- visita cardiologica con ecocardiografia
- visita all'ambulatorio di endocrinologia
- Densitometria ossea
- valutazione NRS dolore
- valutazione geriatrica con il G8 Screening Tool per pazienti di età ≥ 70 anni
- valutazione geriatrica multidimensionale per pazienti con score $G8 \leq 14$
- screening dello stato nutrizionale
- integrazione di esami di stadiazione basale pre-trattamento

MI hormono-sensitive: Scelta terapeutica principale

In relazione all'analisi delle attività svolte, vengono identificati i seguenti contesti clinici:

1. Fit vs unfit per chemioterapia con docetaxel
2. Alto volume vs basso volume di malattia metastatica

Pazienti unfit per docetaxel e/o a basso carico di malattia:

Solo ADT con:

- agonisti LH-RH + antiandrogeno per 1 mese (anti-flare)
- antagonisti Gn-RH
- orchietomia bilaterale (in caso di mancato raggiungimento sotto analoghi di diverse classi, anche provati in sequenza, della soglia minima di castrazione efficace: 50 ng/dl)

Pazienti fit per docetaxel e ad alto carico di malattia

Docetaxel + ADT con:

- agonisti LH-RH + antiandrogeno per 1 mese (anti-flare)
- antagonisti Gn-RH
- orchietomia bilaterale (in caso di mancato raggiungimento sotto analoghi di diverse classi, anche provati in sequenza, della soglia minima di castrazione efficace : 50 ng/dl)

MI hormono-sensitive: Scelta terapeutiche ancillari

In relazione all'analisi delle attività svolte può essere necessario in caso di dolore intenso localizzato ($NRS \geq 7$) richiedere consulenza radioterapica (vedi protocollo P11)

MI hormono-sensitive: follow-up della terapia

Monitorizzare esclusivamente il PSA.

La progressione è altamente improbabile finché il PSA rimane ai valori di nadir raggiunti con la terapia. Nei pazienti con PSA stabilmente ai livelli di nadir la scintigrafia ossea e gli altri esami strumentali, soprattutto ad alto impatto economico (come PET-colina e RMN whole body) sono superflui, essendo poco probabile anche se non impossibile, che la progressione di malattia avvenga senza un concomitante rialzo del PSA.

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

MI castrate-resistant: Attività da attuare prima della scelta terapeutica

Durante la visita di presa in carico devono essere previste le seguenti attività:

- anamnesi patologica remota e comorbidità.
- verifica dello stato di resistenza alla castrazione (testosterone < 50 ng/dL)
- definizione del PS
- presenza di malattia viscerale
- esami ematochimici
- visita cardiologica con ecocardiografia
- visita all'ambulatorio di endocrinologia
- Densitometria ossea
- valutazione NRS dolore
- valutazione geriatrica con il G8 Screening Tool per pazienti di età ≥ 70 anni
- valutazione geriatrica multidimensionale per pazienti con score G8 ≤ 14
- screening dello stato nutrizionale
- integrazione di esami di stadiazione basale pre-trattamento

MI castrate-resistant: Scelta terapeutica principale – 1° linea

In relazione all'analisi delle attività svolte, vengono identificati i seguenti contesti clinici-chiave per la scelta terapeutica:

1. Fit vs unfit per chemioterapia
2. Sintomatico (NRS > 3) vs asintomatico o moderat. Sintomatico (NRS ≤ 3).
3. Presenza vs assenza di metastasi viscerali
4. Necessità clinica di iniziare chemio vs no.

Di seguito i farmaci utilizzabili 1° linea in relazione ai vari contesti clinici:

Docetaxel:

- Contesto 1: fit
- Contesto 2: indifferente
- Contesto 3: indifferente
- Contesto 4: necessità di iniziare cht

Abiraterone:

- Contesto 1: indifferente
- Contesto 2: asint. o mod. sintom.
- Contesto 3: assenza di metastasi viscerali
- Contesto 4: nessuna necessità di iniziare chemio

Enzalutamide:

- Contesto 1: indifferente
- Contesto 2: asint. o mod. sintom.
- Contesto 3: indifferente
- Contesto 4: nessuna necessità di iniziare chemio

Radium

Il 27 Luglio 2018 l'EMA, sulla base dei dati dello studio ERA 223, ha limitato l'uso del Radium-223 a pazienti con carcinoma della prostata in fase di resistenza alla castrazione con metastasi ossee esclusive sintomatici **che abbiano ricevuto almeno due trattamenti o non candidabili ad altri trattamenti.**

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

Per tutti i farmaci vanno valutati profili di tossicità ed eventuali interazioni farmacologiche in relazione al singolo paziente.

MI castrate-resistant: Scelta terapeutica principale – 2° linea

La scelta della 2° linea si basa innanzitutto sul farmaco prescritto in 1° linea

In relazione all'analisi delle attività svolte, vengono identificati i seguenti contesti clinici-chiave per la scelta terapeutica:

1. Fit vs unfit per chemioterapia
2. Presenza vs assenza di metastasi viscerali
3. Ormonoterapia in 1° linea: sì vs no
4. Docetaxel in 1° linea: sì vs no

Di seguito i farmaci utilizzabili 2° linea in relazione ai vari contesti clinici:

Docetaxel:

Contesto 1: fit

Contesto 2: indifferente

Contesto 3: sì

Contesto 4: non applicabile

Abiraterone:

Contesto 1: indifferente

Contesto 2: indifferente

Contesto 3: no (non va usato se è stata fatta enzalutamide in 1° linea)

Contesto 4: indifferente

Enzalutamide:

Contesto 1: indifferente

Contesto 2: indifferente

Contesto 3: no (non va usato se è stata fatto abiraterone in 1° linea)

Contesto 4: indifferente

Cabazitaxel

Contesto 1: fit

Contesto 2: indifferente

Contesto 3: indifferente

Contesto 4: sì Docetaxel in 1° linea

Radium

Il 27 Luglio 2018 l'EMA, sulla base dei dati dello studio ERA 223, ha limitato l'uso del Radium-223 a pazienti con carcinoma della prostata in fase di resistenza alla castrazione con metastasi ossee esclusive sintomatici **che abbiano ricevuto almeno due trattamenti o non candidabili ad altri trattamenti.**

Per tutti i farmaci vanno valutati profili di tossicità ed eventuali interazioni farmacologiche in relazione al singolo paziente.

MI castrate-resistant: Scelta terapeutica principale – 3° linea

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

La scelta della 3° linea si basa innanzitutto sui farmaci fatti in 1° e 2° linea

Una valutazione accurata va innanzitutto fatta su quanto globalmente il paziente sia fit per un qualunque trattamento di 3° linea, valutando attentamente la possibilità di effettuare solo best supportive care.

In relazione all'analisi delle attività svolte, vengono identificati i seguenti contesti clinici-chiave per la scelta terapeutica:

1. Fit vs unfit per chemioterapia
2. Presenza vs assenza di metastasi viscerali
3. Ormonoterapia in 1° o in 2° linea: si vs no
4. Docetaxel in 1° o 2° linea: si vs no

Di seguito i farmaci utilizzabili 3° linea in relazione ai vari contesti clinici:

Docetaxel:

Contesto 1: fit

Contesto 2: indifferente

Contesto 3: indifferente

Contesto 4: no

Abiraterone:

Contesto 1: indifferente

Contesto 2: indifferente

Contesto 3: no enzalutamide in 1° o 2° linea

Contesto 4: indifferente

Enzalutamide:

Contesto 1: indifferente

Contesto 2: indifferente

Contesto 3: no abiraterone in 1° o 2° linea

Contesto 4: indifferente

Radium-223

Contesto 1: indifferente

Contesto 2: assenza di metastasi viscerali.

Contesto 3: indifferente

Contesto 4: indifferente

Cabazitaxel

Contesto 1: fit

Contesto 2: indifferente

Contesto 3: indifferente

Contesto 4: si

Per tutti i farmaci vanno valutati profili di tossicità ed eventuali interazioni farmacologiche in relazione al singolo paziente.

M1 Castrate Resistant: Scelta terapeutiche ancillari

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

In relazione all'analisi delle attività svolte può essere necessario in caso di dolore intenso localizzato (NRS \geq 7) richiedere consulenza radioterapica (vedi protocollo P11)

Va valutata inoltre una terapia specifica per le metastasi ossee.

In relazione alla funzionalità renale distinguiamo:

- pazienti con funzionalità renale normale: è indicato acido zoledronico mensile
- Pazienti con funzionalità renale alterata: è indicato denosumab mensile

MI castrate-resistant: follow-up della terapia

Monitorizzare esclusivamente il PSA.

La progressione è altamente improbabile finché il PSA rimane ai valori di nadir raggiunti con la terapia.

Tuttavia, nella malattia resistente alla castrazione (CRPC) in corso di terapia con farmaci ormonali di nuova generazione oltre al dosaggio del PSA è comunque consigliabile la rivalutazione strumentale ogni 6 mesi.

3.4.2. Criteri per la definizione del trattamento chirurgico appropriato

Indicazioni al trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico del carcinoma della prostata consiste nella prostatectomia radicale (PR) con eventuale esecuzione contestuale della linfadenectomia (LAD) pelvica. Il trattamento chirurgico è da considerarsi preferibilmente nei pazienti con aspettativa di vita superiore ai 10 anni. Tale aspettativa di vita può essere obbiettata dall'utilizzo di apposite scale di valutazione (Social Security Administration tables (2013; NCCN Guidelines on olderadultoncology, 2017)

La PR è un'opzione di trattamento per i pazienti con neoplasia prostatica clinicamente organo-confinata a basso, intermedio ed elevato rischio di progressione. Inoltre, la PR può trovare indicazione nel contesto di un trattamento multimodale anche nel trattamento della neoplasia prostatica non metastatica, localmente avanzata. L'impiego della prostatectomia citoriduttiva nel paziente con malattia oligometastatica è, invece, da considerarsi al momento sperimentale e subordinata alla partecipazione a studi clinici.

Assolute:

- pazienti con rischio anestesilogico elevato (ASA > 3)

Relative:

- BMI >30 kg/m²
- pregressa chirurgia addomino-pelvica maggiore

Tutti i pazienti candidati a PR devono essere adeguatamente informati in merito alle modalità di esecuzione dell'intervento chirurgico ed alle sue possibili complicanze a breve (perioperatorie) e a lungo termine (funzionali). Le informazioni fornite devono riguardare i dati del centro in cui viene eseguita la procedura chirurgica e devono includere i volumi operatori annuali della unità di urologia prescelta dal paziente. Inoltre, i pazienti dovranno essere adeguatamente informati in merito all'esistenza delle potenziali alternative terapeutiche nel contesto di un quadro generale che tenga conto dei potenziali vantaggi e svantaggi dei differenti trattamenti disponibili. Le suddette informazioni devono essere fornite al momento dell'inserimento del paziente in lista operatoria e devono costituire la tappa preliminare del processo di consenso informato all'intervento che si concluderà con la firma dei moduli appositi nei giorni immediatamente precedenti all'esecuzione dell'intervento.

Preparazione all'intervento

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

1) Indicazione all'esecuzione della LAD pelvica

- pazienti con neoplasia localizzata a rischio intermedio ed elevato
- pazienti con neoplasia localmente avanzata

2) Indicazione all'esecuzione di chirurgia con preservazione dei nervi cavernosi (nerve-sparing) pazienti potenti preoperatoriamente (IIEF > 21)

- Pazienti senza rilevanti comorbidità
- Pazienti con età ≤ 70 anni
- Pazienti con neoplasia a basso o rischio intermedio
- Preparazione all'intervento chirurgico
- Il paziente dovrebbe essere ricoverato almeno il giorno prima dell'intervento per la verifica del suo stato di salute generale e per l'esecuzione delle seguenti procedure di preparazione all'intervento:
- Clistere la sera prima
- Digiuno dalle ore 24
- Tricotomia
- Profilassi tromboembolica con eparina a basso peso molecolare
- Utilizzo di calze elastiche
- Profilassi antibiotica
- Compatibilità sangue (disponibile)

Vie di accesso chirurgiche

La PR può essere eseguita con 3 diverse vie di accesso che sono rappresentate in ordine storico dalla a) prostatectomia radicale retropubica (a cielo aperto); b) prostatectomia radicale laparoscopica e c) prostatectomia radicale robot-assistita.

La scelta dell'approccio più idoneo è legata a) alla disponibilità della strumentazione necessaria (laparoscopia e chirurgia robotica); b) all'esperienza del chirurgo; c) alla richiesta del paziente.

I dati della Letteratura evidenziano come la chirurgia robot-assistita sia in grado di garantire migliori risultati in termini di perdite ematiche, percentuali di trasfusioni ematiche, complicanze postoperatorie. La PR robot-assistita può garantire migliori risultati funzionali a breve e medio termine (continenza urinaria e potenza erettile) che tendono ad annullarsi nel lungo termine. Quanto riportato è sempre da considerarsi subordinato all'esperienza del singolo chirurgo.

Tempi chirurgici e criteri di sicurezza

I tempi chirurgici possono differenziarsi in base alla via d'accesso utilizzata

Prostatectomia Radicale Retropubica

- Paziente in posizione supina in lieve Trendelenburg
- Posizionamento di sonda rettale e catetere vescicale
- Incisione mediana ombelico-pubica
- Linfadenectomia pelvica (se indicata è richiesta l'asportazione dei linfonodi iliaci esterni ed interni ed otturatori con estensione craniale dell'area di dissezione fino in corrispondenza dell'incrocio dell'uretere con i vasi iliaci comuni)
- Incisione della fascia endopelvica
- Controllo del complesso venoso del Santorini
- Preparazione dell'apice e sezione dell'uretra membranosa
- Sviluppo del piano postero-laterale per via retrograda
- Incisione del collo vescicale
- Dissezione delle vescicole seminali

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

- Emostasi del campo chirurgico
- Ricostruzione del collo vescicale (se necessaria)
- Anastomosi vescico-uretrale su catetere vescicale
- Drenaggio nel Retzius (a discrezione dell'operatore)
- Sintesi della parete

Tecniche laparoscopiche

- Posizione supina mantenuta mediante adeguati sistemi di fissazione per il mantenimento in sicurezza della posizione di Trendelenburg superiore a 45°
- Posizionamento di sonda rettale e catetere vescicale
- Posizionamento dei trocars laparoscopici
- Accesso allo spazio di Retzius
- Linfadenectomia pelvica (se indicata)
- Incisione della fascia endopelvica
- Incisione del collo vescicale
- Isolamento dei deferenti e delle vescichette seminali
- Sviluppo del piano posteriore prostato-rettale
- Sviluppo del piano laterale
- Sezione e legatura del complesso venoso dorsale di Santorini
- Isolamento dell'uretra membranosa e sezione della stessa subito al di sotto dell'apice prostatico
- Ricostruzione del piano posteriore muscolo-fibroso
- Anastomosi vescico-uretrale
- Posizionamento di drenaggio
- Rimozione del pezzo operatorio alloggiato in endobag
- Rimozione dei trocars laparoscopici
- Suture delle breccie delle porte

Criteri di sicurezza essenziali sono rappresentati dall'utilizzo di appropriate check list finalizzate alla

- corretta identificazione del paziente
- corretta definizione della pianificazione chirurgica
- conta degli strumenti chirurgici utilizzati
- conta degli aghi e delle garze utilizzate
- rispetto delle norme di asepsi e sterilità

Parametri intraoperatori di valutazione

I principali parametri intraoperatori che devono essere valutati sono:

- tempo anestesilogico
- tempo chirurgico
- perdite ematiche / trasfusioni intraoperatorie
- complicanze intraoperatorie

Percorso postoperatorio

POD 0:

- Terapia infusionale
- Valutazione del dolore (scala VAS) e terapia del dolore
- Valutazione periodica di parametri vitali ed ematochimici (Emocromo, creatinina, sodio, potassio)
- Profilassi tromboembolica

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

- Monitoraggio catetere vescicale e drenaggio

POD 1:

- Inizio dieta semiliquida o libera
- Mobilizzazione
- Valutazione parametri vitali ed ematochimici (Emocromo, creatinina, sodio, potassio)
- Profilassi tromboembolica
- Monitoraggio catetere vescicale
- Possibile rimozione del drenaggio

La durata della degenza ospedaliera è variabile in relazione alle abitudini al momento non standardizzate dei diversi centri di urologia. In molte circostanze è possibile una dimissione del paziente in 2-3° giornata post-operatoria con il catetere vescicale a dimora. La rimozione del catetere vescicale avviene in genere in tempi estremamente variabili in base all'esperienza dei diversi centri con range variabile tra la 4 e la 15° giornata post-operatoria. Non è raccomandata l'esecuzione della cistografia di controllo soprattutto là dove la rimozione del catetere vescicale venga pianificata dopo la settima giornata postoperatoria. Al contrario è suggerita l'esecuzione di una cistografia prima della rimozione precoce del catetere vescicale tra la quarta e la settima POD.

La durata ottimale della profilassi tromboembolica è di 3 settimane.

Alla dimissione tutti i pazienti devono essere istruiti in merito alla necessità di eseguire esercizi di riabilitazione del piano perineale per migliorare il recupero della continenza urinaria.

Nei pazienti sottoposti a PR con tecnica nerve-sparing può essere presa in considerazione la possibilità di eseguire un protocollo di riabilitazione erettile con l'uso di farmaci specifici (inibitori delle PDE-5; PGE-5 intracavernosa).

Esame istologico e parametri patologici

L'esame istologico del pezzo operatorio deve fornire le seguenti informazioni essenziali:

- istotipo del tumore primitivo
- Gleason score e categorie ISUP
- Estensione del tumore primitivo (pT)
- Volume del tumore primitivo
- Sede di localizzazione del tumore
- Stato dei margini chirurgici (R)
- Presenza d'invasione perineurale
- Embolizzazione endolinfatica
- Numero di linfonodi asportati
- Numero di linfonodi positivi (pN)

Qualora l'esito dell'esame istologico non fosse disponibile al momento della dimissione del paziente, esso dovrà essere comunicato al paziente a mezzo lettera integrativa.

Parametri postoperatori di valutazione clinica

I parametri postoperatori che devono essere valutati a breve termine sono:

- la durata della degenza ospedaliera
- il tempo di permanenza del catetere vescicale
- la tipologia ed il relativo trattamento delle complicanze osservate entro 3 mesi dall'esecuzione dell'intervento
- la percentuale di riammissioni in ospedale necessarie al trattamento delle complicanze mediche o chirurgiche

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

I parametri postoperatori che devono essere valutati a lungo termine sono

- recupero della continenza urinaria
- recupero della potenza erettile
- sintomi del basso apparato urinario

Parametri oncologici

- PSA totale dopo 1 e 2 mesi dall'intervento
- Successivo follow-up oncologico

3.4.3 Criteri per la definizione del trattamento radioterapico appropriato.

Dopo la caratterizzazione del paziente e la sua eleggibilità al trattamento radiante, è necessario inserirlo nell'appropriato percorso terapeutico finalizzato al miglior trattamento, al migliore outcome clinico e alla riduzione dell'ospedalizzazione per effetti collaterali.

La definizione formale e condivisa dei criteri per la definizione del trattamento radioterapico appropriato concorre alla definizione dei seguenti obiettivi:

- Riduzione delle gg di degenza legate a reazioni avverse
- Tempestivo inquadramento terapeutico ed ottimale timing di inizio del trattamento per pazienti sottoposti a radioterapia radicale
- Tempestiva consulenza radioterapica all'interno del gruppo multidisciplinare (all'arrivo dell'esame istologico) per i pz. sottoposti a chirurgia radicale con fattori di rischio quali: R+, invasione delle vescicole seminale, coinvolgimento extracapsulare
- Riduzione delle recidive biochimiche e conseguente ricorso a trattamenti sistemici
- Miglioramento QoL

TERAPIA RADICALE

RISCHIO BASSO	RISCHIO INTERMEDIO FAVOREVOLE	RISCHIO INTERMEDIO SFAVOREVOLE	RISCHIO ALTO
cT1 cT2a N0 M0, GS≤6 ISUP grado1, PSA<10, <3 biopsie positive	cT2b (cT2c) N0 M0, GS=7 ISUP grado2, PSA 10-20, ≥3 biopsie positive	cT2b (cT2c) N0 M0 GS=7 grado ISUP 3, PSA10-20, >50% dei frustoli, PSA velocity>2ng/anno	cT3a cT4 cN0 cN1 M0, GS 8-10 ISUP grado4-5, PSA>20
No ADT	No ADT	ADT Neoadiuvante Concomitante Adiuvante (2-3 anni)	ADT Neoadiuvante Concomitante Adiuvante (2-3 anni)
PROSTATA 1/3 Vescicole seminali	PROSTATA Vescicole seminali	Prostata Vescicole seminali Prendere in considerazione l'irradiazione linfonodale	PROSTATA Vescicole seminali LN

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

		LN	
RADICALE 70-74Gy (2Gy)	RADICALE 72-76 Gy (2Gy)	RADICALE 78-80 Gy (2Gy)	RADICALE 78-80 Gy(2Gy)
RADICALE HYPO (es.) 70 Gy (2.5 Gy/fr) 60 Gy (3 Gy/fr)	RADICALE HYPO (es.) 70 Gy (2.5 Gy/fr) 60 Gy (3 Gy/fr)	RADICALE LN (es.) 45-50 (1.8-2Gy)	RADICALE LN (es.) 45-50 (1.8-2Gy)
TC di simulazione, eventualmente associate ad RM.	TC di simulazione, eventualmente associate ad RM di simulazione	TC di simulazione, eventualmente associate ad RM di simulazione	TC di simulazione, eventualmente associate ad RM di simulazione

TERAPIA POST PROSTATECTOMIA RADICALE:

ADIUVANTE

pT3a, pN1, R+, ECE, SVI

ADT da valutare caso per caso

Valutare il contouring dei linfonodi in base ai dati pre-chirurgici

ADIUVANTE (es.)

66Gy se R0 fino a 76Gy se R+

LN 45-50.4Gy (1.8-2Gy)

RM Whole Body

SALVATAGGIO

≥2 rialzi consecutivi del PSA e PSA compreso tra 0,2-0,5 ng/dl

Malattia obiettivabile

ADT da valutare caso per caso

Valutare il contouring dei linfonodi in base ai dati pre-chirurgici

SALVATAGGIO

72-76 Gy

LN 45-50.4Gy (1.8-2Gy)

RM Whole Body

TRATTAMENTO A SCOPO RADICALE: vengono fornite indicazioni generali sulla modalità di erogazione dell'EBRT. Ogni Centro le adatterà alla propria esperienza clinica e dotazione tecnologica. E' consentito l'uso di frazionamenti diversi rispetto ai 2Gy/die. Non è consentito utilizzare tecniche di erogazione inferiori alla 3DCRT.

-Malattia a Rischio basso

(cT1-cT2a, GS≤6→ Grado1, PSA<10 ng/dl, <3 biopsie positive)

-Malattia a Rischio intermedio favorevole

(cT2b cT2c, GS=7→Grado2, PSA 10-20 ng/dl, ≥3 biopsie positive)

-Malattia a Rischio intermedio sfavorevole

(cT2b-cT2c, GS=7→Grado 2-3, PSA10-20 ng/dl, ≥3 biopsie positive,PSAvelocity>2ng/anno)

- Malattia a rischio alto

(cT3a-cT4, GS= 8-10 →Grado 4 e 5, PSA > 20 ng/dl)

La "presa in carico" avviene secondo PDTA. Durante la visita di "presa in carico" devono essere previste le seguenti attività:

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

- compilazione della scheda clinica con inserimento dei dati anagrafici e anamnestici del paziente, esame obiettivo.
- definizione del Performance Status (PS) e compilazione del IPSS.
- esami da prendere in visione: livello sierico di PSA totale iniziale “pre- bioptico”, esame istologico su campione bioptico (in cui si mettono in evidenza Gleason Score e grado ISUP, % di frustoli positivi, % di coinvolgimento del frustolo).
- inquadrare il paziente nella classe di rischio dando indicazione al trattamento radioterapico radicale secondo tale classe
- informare il paziente sugli eventuali effetti collaterali ed acquisire il consenso informato
- programmazione della TC di simulazione per i pazienti appartenenti alla classe di rischio bassa e intermedia, e degli esami di stadiazione ritenuti più opportuni per quei pazienti appartenenti alla classe di rischio intermedio sfavorevole e alto (almeno 8 settimane dopo la biopsia)
- TC di simulazione
- acquisizione delle immagini TC di simulazione e successivo trasferimento delle relative immagini sul sistema TPS
- contouring

- prescrizione di dose: **vengono fornite indicazioni generali sulla modalità di erogazione dell'EBRT. Ogni Centro le adatterà alla propria esperienza clinica e dotazione tecnologica. E' consentito l'uso di frazionamenti diversi rispetto ai 2Gy/die. Non è consentito utilizzare tecniche di erogazione inferiori alla 3DCRT.**

Rischio Basso e Intermedio favorevole:

Frazionamento convenzionale (es.)

2Gy/fr → DT=74-76 Gy su prostata e 1/3 o l'intero volume delle vescicole seminali

Ipfrazionamento moderato (es.)

2.5Gy/fr → DT=70 Gy su prostata e 1/3 o l'intero volume delle vescicole seminali

Rischio Intermedio Sfavorevole e Rischio Alto

(es.)

2Gy/fr → DT=78-80 Gy su prostata e vescicole seminali

1.8-2Gy/fr → DT=48-50.4Gy sui linfonodi pelvici.

TRATTAMENTI SUCCESSIVI ALLA PROSTATECTOMIA RADICALE

Adiuvante - “Salvataggio”

La radioterapia adjuvante migliora la sopravvivenza libera da progressione biochimica di malattia a 5 anni. E' indicata, entro 1 anno dalla chirurgia, quando in presenza di valore di PSA indosabile, sono presenti almeno uno dei seguenti fattori prognostici sfavorevoli:

- margini positivi (R1) fattore di rischio ad alto impatto
- estensione extracapsulare (ECE), coinvolgimento delle vescicole seminali (SVI).
- va ovviamente considerata in caso di pN+, in associazione ad ADT

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

La positività dei margini è il fattore più sfavorevole soprattutto se in presenza di un coinvolgimento superiore a 10 mm e in più di tre siti di positività.

La radioterapia di salvataggio è indicata quando si riscontrano due o più rialzi del PSA o quando anche dopo la prostatectomia il PSA rimane persistentemente “detectable”.

I migliori risultati radioterapici si riscontrano quando il PSA doubling time è inferiore a sei mesi e quando il valore del PSA pre RT è compreso tra 0.2- 0.5 ng/ml.

La “presa in carico” avviene secondo PDTA, per le attività vedi Capitolo “TRATTAMENTO RADICALE”.

- prescrizione di dose: **vengono fornite indicazioni generali sulla modalità di erogazione dell'EBRT. Ogni Centro le adatterà alla propria esperienza clinica e dotazione tecnologica. E' consentito l'uso di frazionamenti diversi rispetto ai 2Gy/die. Non è consentito utilizzare tecniche di erogazione inferiori alla 3DCRT.**

Radioterapia adiuvante

(es.)

2Gy/fr→DT=70-72 Gy su loggia prostatica (se R0) fino a 76Gy se R+.

1.8-2Gy/fr→DT=45-50.4Gy sui linfonodi pelvici (valutare caso per caso)

Radioterapia di salvataggio

(es.)

2Gy/fr→DT=72-76 Gy su loggia prostatica

1.8-2Gy/fr→DT=45-50.4Gy sui linfonodi pelvici (valutare caso per caso)

- profilassi della cistite attinica e trattamento di eventuali tossicità urinarie e rettale in acuto.
- al completamento del trattamento di radioterapia viene consegnata la relazione di dimissione con eventuale programmazione di follow up.

TERAPIA ANTALGICA DELLE METASTASI OSSEE

Il trattamento radiante in paziente metastatico osseo, documentato con adeguate e personalizzate tecniche di imaging, viene eseguita prevalentemente a scopo antalgico.

Trattamento antalgico personalizzato in relazione a:

- *rischio di coinvolgimento midollare* (con eventuale compressione midollare)
- *caratteristiche del paziente* (aspettativa di vita, KPS, dolore, rischio di frattura patologica)
- *caratteristiche della malattia* (numero delle lesioni, sede).

La “presa in carico” avviene secondo PDTA, per le attività vedi Capitolo “TRATTAMENTO RADICALE”.

- prescrizione di dose: **vengono fornite indicazioni generali sulla modalità di erogazione dell'EBRT. Ogni Centro le adatterà alla propria esperienza clinica e dotazione tecnologica. E' consentito l'uso di frazionamenti diversi.**

Short course: 8Gy x 1 fr oppure valutare 4 Gy/die per 5 fr

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

Al completamento del trattamento diradioterapiaviene consegnata la relazione di dimissione con terapia medica antalgica e di supporto da proseguire al domicilio

TERAPIA NEL PAZIENTE OLIGOMETASTATICO

Metastasi ossee, linfonodali

Nel caso di paziente con tumore primitivo già trattato ma in presenza di localizzazioni secondarie (fino ad un max di 5) si può considerare un trattamento radioterapico preferibilmente stereotassico con l'intento sia di procrastinare l'inizio della terapia ormonale sia l'intervallo libero da progressione di malattia.

Nei rari casi di metastasi polmonari o encefaliche, potranno anche essere presi in considerazione protocolli di radioterapia stereotassica.

Nel paziente oligometastatico alla diagnosi si può prevedere anche il trattamento del tumore primitivo, così come recentemente evidenziato dallo studio STAMPEDE che ha dimostrato un evidente impatto clinicamente oltre che statisticamente significativo sulla sopravvivenza di questi malati.

(es.)

- *prescrizione di dose*

7.5 Gy x 5 frazioni=37.5 Gy

-*prescrizione di dose*

36 Gy in 6 frazioni in 6 settimane o

55 Gy in 20 frazioni in 4 settimane

TRATTAMENTO PALLIATIVO SUL TUMORE PROSTATICO

Nel caso di paziente metastatico, con malattia in sede prostatica che causa sintomi ostruttivi, è possibile eseguire una radioterapia a scopo palliativo

- *prescrizione di dose (es)*

3 Gy x 10 frazioni=30 Gy

2.5 x 15 frazioni = 37.5 Gy

4. FOLLOW UP

Vigile Attesa: Valutare la eventuale progressione della malattia a basso rischio e come tale non sottoposta a trattamento locale. Eseguire una nuova biopsia per incremento del PSA, comparsa di noduli sospetti a EDAR o di dolore

Sorveglianza attiva: Biopsia di conferma dopo 6 mesi, poi biopsie ogni 2 anni, a meno di incremento del PSA, comparsa di noduli sospetti a EDAR o di dolore

Dopo trattamento locale

Lo scopo del follow-up è:

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

- valutare i risultati nel breve e lungo periodo del trattamento locale, evidenziando riprese locali ed a distanza;
- valutare gli effetti collaterali del trattamento;
- valutare lo stato funzionale dei pazienti trattati;
- dare un supporto psico-sociale ai c.d.lungosopravvivenenti.

Le indagini di routine per questi pazienti sono:

- Il PSA
- La visita con EDAR

I controlli di follow-up vanno effettuati a 3, 6 e 12 mesi dal trattamento nel primo anno, ogni 6 mesi fino al terzo anno, successivamente ogni anno.

Durante i follow-up, se il paziente è asintomatico e in assenza di segni di progressione biochimica non devono mai essere richiesti esami specifici tipo scintigrafia ossea, PET-colina, TC, RMN, ecografia prostatica sovrapubica

Questi vanno eventualmente richiesti in caso di progressione del PSA o in caso di pazienti con comparsa di dolore osseo o altri segni di progressione clinica.

DOPO PROSTATECTOMIA

Il PSA deve scendere entro 6-8 settimane a livelli indosabili.

Un valore di PSA a livelli persistentemente alti è espressione di malattia residua, di malattia metastatica linfonodale pelvica o metastatica extrapelvica.

Per definire la progressione biochimica dopo prostatectomia è necessario un valore di PSA > 0.2 ng/ml, confermato da un prelievo effettuato dopo 4 settimane.

DOPO RADIOTERAPIA a scopo curativo

Il dosaggio del PSA dopo la radioterapia ha un ruolo meno definito che dopo la chirurgia, in quanto il tessuto prostatico, neoplastico e non, rimane in sede durante e dopo il trattamento radioterapico.

Il raggiungimento al nadir di un valore di PSA < 1.0 ng/ml viene considerato indice di "radicalità" del trattamento. Tanto più profondo è il nadir < 1 ng/ml, tanto migliore è la prognosi.

Il raggiungimento del nadir deve essere atteso tra 6 e 12 mesi. Un tempo prolungato di raggiungimento del nadir è in genere indice di prognosi più favorevole.

Per definire la progressione biochimica dopo radioterapia è necessario un aumento del PSA stesso di 2 ng/ml oltre il nadir post-radioterapico.

In corso di trattamento ormonale (o chemioterapico)

Lo scopo del follow-up è:

valutare la risposta al trattamento ormonale;

valutare la compliance al trattamento e gli effetti collaterali;

definire lo stato di resistenza alla castrazione e guidare la scelta per un trattamento di questa fase

Le indagini di routine per questi pazienti sono:

- Il PSA

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

- Biochimica con emocromo, LDH, fosfatasi alcalina, creatininemia, transaminasi, profilo lipidico, glicemia, HB glicosilata.
- Il testosterone totale entro 3-6 mesi dall'inizio della terapia ormonale e poi almeno una volta l'anno;
- La visita oncologica generale con particolare attenzione alle sedi metastatiche + EDAR
- Visita cardiologica ed ecocardiografia almeno una volta l'anno.
- Densitometria ossea almeno una volta ogni 2 anni.

Effettua il primo follow-up dopo 3-6 mesi dall'inizio del trattamento ormonale e poi adatta il ritmo del follow-up alla tipologia di paziente:

nel paziente M0 con buona risposta al trattamento i follow-up possono essere fatti ogni 6 mesi.

Nel paziente M1 con buona risposta al trattamento i follow-up possono essere fatti ogni 3-6 mesi.

La progressione è altamente improbabile finché il PSA rimane ai valori di nadir raggiunti con la terapia. Pertanto, nei pazienti con PSA stabilmente ai livelli di nadir, la scintigrafia ossea e gli altri esami strumentali (incluso PET colina) sono superflui. Possano fare eccezione le forme di alto grado.

Nei pazienti in cui si sospetta la progressione, è necessario dosare il testosterone totale, per capire se si è in fase resistente alla castrazione.

Nella malattia resistente alla castrazione (CRPC), in corso di terapia con farmaci ormonali di nuova generazione, oltre al dosaggio del PSA è comunque consigliabile la rivalutazione strumentale ogni 6 mesi.

PER I PAZIENTI IN TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO

A causa della "PSA SurgeSyndrome" il PSA non va controllato prima di almeno 8 settimane dall'inizio della chemioterapia.

5. DEFINIZIONE DEI BISOGNI E DEI LIVELLI ASSISTENZIALI.

Definizione dei livelli di autonomia/bisogni e dei livelli assistenziali per il paziente con carcinoma prostatico
La valutazione della funzione fisica e della autonomia del paziente nelle attività quotidiane in relazione al percorso assistenziale (rif. FIT) concorre ad assicurare il concetto di continuità assistenziale.

Tale attività prevede l'applicazione e l'utilizzo della scala di Karnofsky di valutazione sanitaria dei pazienti con tumore (misura la qualità di vita attraverso l'analisi di tre parametri: limitazione dell'attività, cura di sé stesso, autodeterminazione), della scala di Barthel (valutazione delle attività della vita quotidiana), della scala di Conley (valutazione del rischio di caduta del paziente) e della valutazione psicooncologica al fine di pianificare la migliore cura possibile nei vari stadi di malattia (iter terapeutico follow up, palliazione).

ATTIVITA'/ CONTROLLI	FIGURA RESPONSABILE	DESCRIZIONE DELL'ATTIVITA' SINTETICA
Valutazione della qualità di vita del paziente	Infermiere Psiconcologo	Utilizzo della scala Karnofsky Somministrazione EORTC QLQ C30- PR25
Valutazione dell'autonomia del paziente durante le attività quotidiane	Infermiere	Utilizzo della scala di Barthel
Valutazione del rischio di cadute del paziente	Infermiere	Utilizzo della scala di Conley

<p>Elaborazione di un piano di cure secondo i bisogni del paziente</p>	<p>Infermiere</p>	<p>Creare ed adottare specifiche schede infermieristiche per il monitoraggio dei parametri vitali, per la valutazione dell'autonomia, per la rilevazione dei bisogni (alimentazione, respirazione, igiene, mobilità); elaborare delle check list per una verifica procedurale.</p> <p>Somministrazione questionario NEQ (Needs Evaluation Questionnaire)</p>
<p>Assessment psicooncologico: valutazione dello stato psicologico e dei bisogni psico-socio-assistenziali</p>	<p>Psiconcologo</p>	<p>Adottare una specifica cartella psicooncologica multidimensionale per la valutazione, il monitoraggio e la presa in carico del paziente, dei suoi bisogni, in ognuna delle fasi di malattia ed in ogni momento rilevato critico dal paziente, dalla famiglia o dall'equipe</p>

Needs Evaluation Questionnaire (NEQ): questionario validato, compilato tramite autosomministrazione, volto a rilevare i principali bisogni connessi allo stato di salute di pazienti oncologici, suddivisi nelle seguenti aree: bisogni di informazione, comunicazione e relazione con l'équipe curante; le necessità di assistenza sanitaria; la richiesta della presenza di altri operatori dell'Istituzione (assistente sociale, psicologo, assistente spirituale); le necessità economiche e di accoglimento alberghiero; i bisogni nella sfera psicologica individuale, familiare e sociale.

6. UMANIZZAZIONE, GESTIONE PSICOLOGICA E SOCIO-ASSISTENZIALE.

Il concetto di umanizzazione delle cure si declina nella creazione di un'equipe plurivalente (infermiere, psico-oncologo, assistente sociale, assistente spirituale) con la funzione di prendere in carico il paziente affetto da patologia prostatica durante e dopo l'ospedalizzazione attraverso una rete assistenziale di sostegno durante il percorso diagnostico, terapeutico e del follow up con l'obiettivo di ottimizzare l'interfaccia amministrativa istituzionalizzata tra l'ospedale e territorio, di accompagnamento spirituale ed umano e sostegno al processo terapeutico.

ATTIVITA'/ CONTROLLI	FIGURA RESPONSABILE	DESCRIZIONE SINTETICA DELL'ATTIVITA'
<p>Colloquio clinico-psicologico</p>	<p>Psiconcologo</p>	<p>Colloquio psicologico di accoglienza e di valutazione/monitoraggio dello stato psichico. Registrazione sulla cartella psicooncologica</p>

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

		Valutazione del 6° parametro: Distress (somministrazione "Termometro del distress")
Intervento di sostegno psicologico	Psiconcologo	Colloqui di facilitazione del processo di adattamento in fase diagnostica, di trattamento e in fase iniziale di follow-up Psicoterapia in caso di insorgenza di patologia psichica Colloqui individuali e di coppia in caso di disfunzioni sessuali e relazionali
Accompagnamento dei familiari e care giver nel fine vita	Psiconcologo	Interventi di elaborazione del <i>lutto anticipato</i> e trattamento del <i>lutto complicato</i>
Incontro in luogo adeguato e dialogo con il paziente, care giver e/o familiare	Infermiere Assistente sociale	Valutazione necessità assistenziali del paziente e registrazione su apposito format Indicazione iter burocratico per: il riconoscimento dell'inabilità o dell'invalidità civile; ottenere i benefici riconosciuti dalla legge 104, pensione di inabilità, indennità di malattia; giustificare l'assenza dal lavoro; inoltrare domanda per l'assistenza domiciliare; richiedere presidi necessari all'assistenza.
Accompagnamento spirituale, umano.	Assistente spirituale	Sollevare moralmente il paziente aiutandolo ad accettare la sua sofferenza. Accompagnare il paziente con la forza della preghiera e la grazia dei sacramenti donandogli la speranza.
Prendersi cura del paziente nella sua dimensione olistica. Sapere entrare in empatia.	Assistente spirituale, infermiere, psiconcologo	Atteggiamento di silenzio e di ascolto (anche di ciò non detto). Avere gesti di affetto. Instaurare un rapporto di fiducia e di disponibilità.
Accompagnamento dei familiari e care giver al cordoglio	Assistente spirituale	Aiutare la famiglia a vivere ed accettare con consapevolezza e spirito di fede la prova della malattia del proprio caro. Offrire sostegno nell'elaborazione del lutto.
Accompagnamento spirituale	Assistente spirituale	Rispetto ed accoglienza di ogni credo e

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

per pazienti di ogni fede religiosa		tradizione. Disponibilità verso il pastore spirituale di confessioni diverse da quella cristiana.
Accompagnamento per pazienti atei	Psiconcologo, Infermiere	Accoglienza, ascolto, rispetto.

7. INDICATORI DI PERFORMANCE DEL PDTA

La misurazione delle performance del PDTA permette di attuare un'analisi oggettiva della corretta implementazione delle regole formalizzate ed individuarne eventuali criticità e best practice a supporto delle strategie organizzative aziendali

Le performance del presente PDTA verranno misurate:

- Attraverso gli indicatori SDO di cui al Punto 9 dell'Allegato all'Intesa Stato Regioni del 17 Aprile 2019.
- Dagli indicatori specifici distinti per fase del PDTA, monitorabili attraverso i sistemi operativi aziendali
- La piattaforma web-based Prosithe (www.prosithe.it) associata al presente PDTA.

FASE DIAGNOSTICA-STADIATIVA

- % di biopsie a sestanti (Scala QoL)
- % di PET-coline prescritte nella stadiazione iniziale,
- % di TC pelviche prescritte nella stadiazione iniziale dell'N
- % di trattamenti oncologici effettuati nell'ultimo mese di vita (ScalaQoL)

TRATTAMENTO

- N° nuovi casi/anno
- tempo intercorso tra l'ingresso in lista operatoria e l'esecuzione dell'intervento (entro 3 mesi)
- tempo intercorso tra l'esecuzione dell'intervento operatorio e la consegna dell'esame istologico definitivo (< 30 giorni)
- numero di interventi eseguiti /anno (> 30 interventi/anno/centro)
- percentuale di complicanze maggiori (Clavien 3-5) a 3 mesi (< 15-20%)
- durata della degenza ospedaliera (< 7 gg)

DEFINIZIONE DEI LIVELLI ASSISTENZIALI

- Customer satisfaction

8. QUESTIONARI

DEFINIZIONE DEI LIVELLI ASSISTENZIALI

Needs Evaluation Questionnaire (NEQ) –

Item		Yes, %			Missing data (%)	Higher/lower needs ^a
		Total	Age			
			up to 65	≥66		
1	<i>I need more information about my diagnosis</i>	50.5	48.3	54.3	-	5 ↑
2	<i>I need more information about my future condition</i>	73.7	68.3	82.9	-	1 ↑
3	<i>I need more information about the exams I am undergoing</i>	51.6	46.7	60.0	-	4 ↑
4	<i>I need more explanations of treatments</i>	56.8	58.3	54.3	-	2 ↑
5	<i>I need to be more involved in the therapeutic choices</i>	30.5	31.7	28.6	-	15
6	<i>I need clinicians and nurses to give me more comprehensible information</i>	33.7	38.3	25.7	-	14
7	<i>I need clinicians to be more sincere with me</i>	42.1	43.3	40.0	-	8
8	<i>I need to have a better dialogue with clinicians</i>	43.2	46.7	37.1	-	7
9	<i>I need my symptoms (pain, nausea, insomnia, etc.) to be better controlled</i>	40.0	46.7	37.1	1.1	10
10	<i>I need more help with eating, dressing, and going to the bathroom</i>	18.9	21.7	14.3	-	21 ↓
11	<i>I need better respect for my intimacy</i>	11.6	16.7 ^b	2.9	-	23 ↓
12	<i>I need better attention from nurses</i>	15.8	21.7 ^b	5.7	-	22 ↓
13	<i>I need to be more reassured by the clinicians</i>	33.7	41.7 ^b	20.0	1.1	13
14	<i>I need better services from the hospital (bathrooms, meals, cleaning)</i>	48.4	58.3 ^b	31.4	-	6
15	<i>I need to have more economic insurance information (tickets, invalidity, etc.) in relation to my illness</i>	18.9	26.7 ^b	5.7	-	20 ↓
16	<i>I need economic help</i>	38.9	55.0 ^b	11.4	1.1	11
17	<i>I need to speak with a psychologist</i>	22.1	25.0	17.1	-	19 ↓
18	<i>I need to speak with a spiritual advisor</i>	22.1	26.7	14.3	-	18
19	<i>I need to speak with people who have the same experience</i>	53.7	51.7	57.1	-	3 ↑
20	<i>I need more reassured from my relatives</i>	22.1	25.0	17.1	-	17
21	<i>I need to feel more useful within my family</i>	35.8	40.0	28.6	1.1	12
22	<i>I need to feel less abandoned</i>	25.3	35.0 ^b	8.6	-	16
23	<i>I need to receive less commiseration from other people</i>	40.0	56.3 ^b	17.1	-	9

9. BIBLIOGRAFIA, LINEE GUIDA E RIFERIMENTI NORMATIVI

- 1) AIOM/AIRTUM/SIAPEC, I Numeri del Cancro in Italia 2020, Intermedia Editore 2020
- 2) Linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), edizione 2019.
- 3) Magrini SM, et al. AIRO-AIRB Guidelines 2018. *Tumori* 2018; 104: 5-43
- 4) European Association of Urology (EAU) Guidelines, 2019 edition.
- 5) Epstein JI, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J SurgPath* 2016; 40(2): 244-52.
- 6) Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016; 70(1): 106-19.
- 7) Brierley JD, et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. In: Wiley-Blackwell, ed. 8th ed; 2017.
- 8) AUA/ASTRO/SUO Guidelines for clinically localized prostate cancer, 2017 edition
- 9) ASTRO/ASCO/AUA guideline for Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer, *J ClinOncol* 2018, 36: 3411-3434.
- 10) ASTRO/AUA Guideline on adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy, update April 2019.
- 11) Parker CC, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392: 2353-2366.
- 12) Ost P, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 446-454.
- 13) D'Angelillo R. et al. Consensus statements on ablative radiotherapy for oligometastatic prostate cancer. A position paper of Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology. *Crit. Rev. Oncol. Hematol* 2019; 138: 24-28.
- 14) Valdagni R. et al The requirements of a specialist Prostate Cancer Unit: a discussion paper from the European School of Oncology. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1-7.
- 15) Smith MR, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Eng J Med* 2018; 378:1408-1418.
- 16) Sweeney CJ, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Eng J Med* 2015; 373: 737-746.
- 17) James ND, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm,

- multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163-1177.
- 18) Tannok IF, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Eng J Med* 2004; 351: 1502-1512.
 - 19) Ryan CJ, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Eng J Med* 2013; 368: 138-148.
 - 20) Beer TM, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Eng J Med* 2014; 371: 424-433.
 - 21) De Bono JS, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Eng J Med* 2011; 364: 1995-2005.
 - 22) Scher HI, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy
 - 23) Parker C, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Eng J Med* 2013; 369: 213-223.
 - 24) EMA restricts use of prostate cancer medicine XOFIGO
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xofigo-article-20-procedure-ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo_en-0.pdf
 - 25) De Bono JS, et al Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-1154
 - 26) De Wit R. et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Eng J Med* 2019; 381: 2506-2518.
 - 27) Brierley JD, et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. In: Wiley-Blackwell, ed. 8th ed; 2017.
 - 28) Back AL, et al. Efficacy of communicationskills training forgivingbad news and discussingtransitions to palliative care. *ArchInternMed* 2007; 167: 453–460.
 - 29) Mack JW, et al. Associations between end-of-life discussioncharacteristics and care receivedneardeath: a prospectivecohortstudy. *J ClinOncol.* 2012; 30: 4387-95.
 - 30) Mack JW, et al. End-of-life care discussionsamongpatients with advanced cancer: A cohortstudy. *AnnInternMed.*2012; 156: 204-10.
 - 31) Tavolo di Lavoro AIOM-SICP. Cure palliative precoci e simultanee. 2015.
 - 32) Legge n. 118/1971 (consente di accedere a benefici economici e di supporto che lo Stato prevede per i cittadini che, a causa di malattia, di menomazioni congenite o acquisite, subiscono la riduzione parziale o totale della capacità lavorativa).
 - 33) Legge-quadro n. 104/1992 (e successive modifiche, detta i principi dell'ordinamento in materia di diritti, integrazione sociale e assistenza alla persona portatrice di handicap, al fine di

garantire il pieno rispetto della dignità umana di chi è affetto da disabilità).

34) Legge n. 80/2006 (prevede un iter di accertamento dell'invalidità accelerato per i pazienti oncologici).

ALLEGATI

ALLEGATO 1

BIOLOGIA MOLECOLARE NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA

Premessa. Attualmente l'Antigene Prostatico-Specifico (PSA) è il principale marcatore di screening più utilizzato sia nella diagnosi che nel monitoraggio di malattia nella gestione del PCa. Nonostante ciò rimane controverso l'uso di tale marcatore data l'assenza di evidenze scientifiche definitive da trials clinici randomizzati e la sua scarsa specificità tra malattia benigna e maligna. Anche la stratificazione dei pazienti basato sul rischio di malattia prendendo in considerazione parametri clinici standard sembra non essere efficace per via di una eterogeneità elevata del PCa. In tale contesto la ricerca di nuovi marcatori molecolari sembra voler dare risposte più chiare di quelle ad oggi disponibili sia per la diagnosi che per la stratificazione terapeutica del paziente.

Ad oggi i marcatori genetici identificati nel PCa possono essere distinti in: (i) *marcatori di suscettibilità*, che possono essere impiegati nella diagnosi e/o prevenzione della malattia; (ii) *marcatori di stratificazione del rischio*, che permettono di stratificare i pazienti in categorie ad alto-medio-basso rischio di malattia; (iii) *marcatori prognostici e predittivi* di risposta farmacologica.

Rimane doveroso sottolineare che alcuni di questi marcatori sono ancora in fase di validazione ed altri invece ampiamente utilizzati nella pratica clinica. Pertanto la loro rimborsabilità e il loro utilizzo rimane a discrezione dei medici oncologi-urologi ed anatomico-patologi, così come delle strutture in grado di effettuare i test di laboratorio necessari per la loro analisi.

Marcatori di Suscettibilità. Storia familiare, età e razza sono stati fino a poco tempo fa i principali fattori di suscettibilità principalmente usati. Negli ultimi anni sono stati identificati marcatori genetici coinvolti nella predisposizione famigliare all'insorgenza del PCa:

a- Alterazioni germinali a carico dei geni *BRCA1-2* sono stati associati ad un maggiore rischio di insorgenza del PCa del 3,8-8,6%. Anche se tali mutazioni sono rare, è stato dimostrato che oltre ad una predisposizione genetica, esse sono associate ad una prognosi sfavorevole (malattia più aggressiva, sopravvivenza minore e insorgenza di metastasi a distanza) [Castro et al. 2013]. Rimane ancora da valutare la loro associazione con i valori di PSA nei pazienti con malattia, mentre evidenze scientifiche (Studio IMPACT) sottolinea l'elevata concordanza tra test germinale e somatico, nell'identificazione di pazienti con mutazioni patogenetiche dei geni *BRCA1-2* [Bancroft et al. 2014].

Le modalità del test genetico *BRCA1-2* e le strutture sanitarie della Regione Sicilia autorizzate all'esecuzione sono indicati nel DA n.2347 del 20-12-2019.

b-Genotipizzazione di loci polimorfici di suscettibilità è stato proposto come test di screening per identificare soggetti con predisposizione ereditaria all'insorgenza di PCa. Di particolare significato il "modello Stoccolma 3" (STHLM3) che combina la valutazione di proteine sieriche (PSA-hK2-MSMB-MIC1), l'aplotipo di 232 loci polimorfici e alcuni parametri clinici (età, familiarità e istologia) per la stratificazione del rischio, con una elevata sensibilità e specificità [Groberg et al. 2015].

Nonostante tali esami sembrano essere promettenti, il loro impiego nella pratica clinica è associato a trials clinici e/o studi di natura scientifica/prospettica.

Marcatori di Stratificazione di Malattia. Tali marcatori sono importanti indicatori della malattia con implicazioni clinico-terapeutiche importanti per il paziente. Le indagini molecolari necessarie per la loro identificazione sono differenti, ed è doveroso distinguerli in *test di stratificazione predittivo di malattia* e *test di stratificazione di rischio di malattia*. Per quanto concerne i primi, ad oggi vi sono diversi marcatori e corrispettivi test prevalentemente effettuati da aziende private e non ancora sovvenzionati dal SSN:

a- Il non-coding RNA Prostate CancerAntigen 3 (PCA3), è un marcatore di malattia precoce e di rischio di malattia, identificato su tessuto ed urine (dopo massaggio prostatico-DRE) sia alla diagnosi che in fase di re-biopsy [Auprich et al. 2011]. Il Progens PCA3 test è stato raccomandato dalle linee guida dell'Istituto Nazionale del Cancro (NCCN) nei pazienti con elevato rischio di malattia ma biopsia negativa. Il test prevede la valutazione di tale marcatore mediante sistema di quantificazione assoluta (Real-Time PCR). La valutazione del PCA3 può essere effettuata anche in combinazione al rilevamento del trascritto di fusione TMPRSS2-ERG nelle urine dei pazienti, con un elevato grado di sensibilità. Tale test "*Mi-Prostate score*" sembrerebbe rappresentare un marcatore predittivo pre-biopsia davvero efficace, con elevata utilità clinica. Infatti lo Studio Europeo Randomizzato di Screening per Tumore alla Prostata (ERSPC), ha proposto un cut-off di positività pari a TMPRSS2-ERG>8 copie/ml e PCA3>20 ng/ml come indicatore di predizione elevato di malattia aggressiva (Gleason score \geq 7) con una specificità del 33% ed una sensibilità del 90% [X]. Nonostante tali esami sembrano essere promettenti, il loro impiego nella pratica clinica è associato a trials clinici e/o studi di natura scientifica/prospettica.

b- Altri test sono disponibili per la stratificazione di malattia quali "*SelectMDx*" (saggio di metilazione su urine post DRE) e "*ExoDx*" (saggio di rilevazione dei livelli di TMPRSS2-ERG/PCA3 su urine pre-biopsia), che permettono di valutare il rischio di insorgenza della malattia, indirizzando gli esami invasivi quali biopsie. Tali modelli sono basati sulla combinazione di vari marcatori identificati nelle urine dei pazienti pre-DRE, con una possibile indicazione sul percorso diagnostico del paziente. Tali saggi hanno mostrato nei diversi studi effettuati un ottimo valore predittivo negativo di malattia (>90%), piuttosto che positivo di malattia (30%). Nonostante tali esami sembrano essere promettenti, il loro impiego nella pratica clinica è associato a trials clinici e/o studi di natura scientifica/prospettica [Cucchiara et al. 2017].

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

c- Il test “*ConfirmDx*” è un saggio di metilazione a partire da tessuto, per valutare lo stato di ipermetilazione di tre geni (GSTP1-APC-RASSF) in caso di biopsia negativa. Tale test permette di stratificare i pazienti in base al rischio di insorgenza di malattia (valore predittivo negativo del 90%), riducendo il numero di ripetizioni biotiche nel tempo. Nonostante tali esami sembrano essere promettenti, il loro impiego nella pratica clinica è associato a trials clinici e/o studi di natura scientifica/prospettica [Partin et al. 2014].

Tra i marcatori di stratificazione del rischio di malattia [Cucchiara et al. 2017], degni di nota vi sono:

a- “*Decipher*”, è un saggio genomico su tessuto che si basa sulla valutazione dell’espressione genica di 22 marcatori genetici coinvolti in diversi processi cellulari, coperti da brevetto (GenomeDxBiosciences e Mayo Clinic). Tale sistemi di valutazione utilizza uno score (0-1) per predire il rischio clinico di insorgenza di metastasi dopo prostatectomia radicale (RP). La stratificazione avviene mediante tre classi (basso-medio-alto), con elevata capacità di predire insorgenza di metastasi a distanza di dieci anni, ma con scarso valore prognostico.

b- “*OncotypeDx*” è un saggio (coperto da brevetto) di espressione genica mediante Real-Time PCR quantitativa per valutare un set di 12 geni su piccole biopsie (anche FNA). Il test permette di ottenere uno score, Genomic Prostate Score (GPS), che va da 0 a 100, capace di predire l’insorgenza di malattia dopo RP in pazienti con basso o medio rischio dopo biopsia. Per tale ragione è stato proposto dalle linee guida NCCN come test di stratificazione di rischio di malattia post-biopsia.

c- “*Prolaris*” è un saggio di espressione genica su 46 geni (31 geni di progressione cellulare e 15 housekeeping) coperto da brevetto (Myriad Genetics), che permette di decidere tra sorveglianza attiva e trattamento attivo nei pazienti con basso rischio di malattia dopo RP o biopsia. Inoltre tale test può aiutare nel trattamento adiuvante nei pazienti ad alto rischio post RP con particolari caratteristiche clinico-patologiche.

Nonostante tali test sembrano essere promettenti nella gestione clinico-terapeutica dei pazienti in fase preventiva e diagnostica, il loro utilizzo nella pratica clinica è modesto, sia per la difficoltà nell’esecuzione dei test, prevalentemente coperti da brevetto, che per la loro sostenibilità economica. Pertanto il loro impiego è associato a trials clinici e/o studi di natura scientifica/prospettica.

Marcatori di Risposta al trattamento Farmacologico. Dal momento che il PCa è un tumore “androgeno-addictive”, la principale strategia terapeutica nei pazienti con malattia avanzata è la deprivazione androgenica. Tuttavia anche i questi casi, dopo un iniziale periodo di risposta alla terapia, si sviluppa resistenza farmacologica e progressione di malattia. Pertanto l’identificazione di marcatori predittivi di risposta e di progressione della malattia, sembra essere necessario per aiutare nella gestione terapeutica di questi pazienti. Tra i marcatori emergenti si segnala:

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

a- Variante 7 del recettore androgenico (AR-V7), è un marcatore predittivo negativo di risposta a terapia androgenica e fattore prognostico sfavorevole. Il AR-V7 è una variante di splicing del AR, costitutivamente attiva e rilevata nelle cellule tumorali circolanti (CTC) in pazienti con PCa androgeno resistenti. L'esecuzione del test per la rilevazione di tale marcatore è poco standardizzata vista la difficoltà metodologica di isolamento delle CTC [Antonarakis et al. 2014].

b-*Geni coinvolti nel meccanismo di riparo del DNA.* Studi di caratterizzazione genomica nel PCa hanno permesso di identificare geni coinvolti nella patogenesi e nella progressione della malattia, identificandoli come possibili marcatori terapeutici. Tra questi di particolare rilievo vi sono i geni del riparo del DNA (*BRCA1-2, CDK12, ATM, FANCD2, RAD51C*), le cui mutazioni germinali e/o somatiche, rappresentano un target farmacologico. Infatti è in fase di valutazione da parte delle Agenzie del Farmaco l'uso di Inibitori delle Polimerasi Poli(ADP-Ribosio) (PARP), in pazienti con mutazioni in uno o più dei geni sopracitati. Studi retrospettivi hanno evidenziato una elevata concordanza tra tumore primitivo e metastasi riguardo lo stato mutazionale di questi geni, approvando il test predittivo anche nei tessuti metastatici. Inoltre la valutazione di tali marcatori è indicato in pazienti con mancata differenziazione neuroendocrina e/o androgeno resistente [Mateo et al. 2015].

Il test genetico per valutare tali marcatori deve essere effettuato mediante sequenziamento diretto su piattaforme di Nuova Generazione (NGS). Tuttavia ad oggi l'esecuzione di tale test per il carcinoma della prostata non è rimborsabile dal SSN.

Referenze:

- Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1748–57.
- Bancroft EK, Page EC, Castro E, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *EurUrol* 2014;66:489–99.
- Gronberg H, Adolfsson J, Aly M, et al. Prostate cancer screening in men aged 50–69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncol* 2015;16:1667–76.
- Auprich M, Bjartell A, Chun FK, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *EurUrol* 2011;60:1045–54.
- Partin AW, Van Neste L, Klein EA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol* 2014;192:1081–7.
- Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1028–38.
- Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1697–708.
- V Cucchiara, M R. Cooperberg, M Dall'Era, D W. Lin, F Montorsi, J A. Schalken, Christopher P. E. Genomic Markers in Prostate Cancer Decision Making. *EurUrol* 2017.

**RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE
ONCOLOGICO IN CORSO DI EMERGENZA DA COVID-19**

La stesura del presente PDTA (Carcinoma della prostata) avviene nel contesto della crisi sanitaria da COVID-19. La diffusione della pandemia ha determinato al 3 Gennaio 2021 in Italia 75.332 decessi, di cui 2.494 nella Regione Sicilia¹.

Recenti evidenze pubblicate in letteratura hanno evidenziato che ipaziente affetti da patologie oncologiche presentano un rischio più elevato di sviluppare l'infezione da COVID-19. Il 41% delle infezioni da COVID-19, per questi pazienti, è contratta in seguito a ricoveri e visite di controllo ospedaliere ricorrenti. I pazienti oncologici a valle dell'intervento chirurgico e del trattamento chemioterapico sono significativamente più a rischio di sviluppare gravi eventi correlati all'infezione da COVID-19².

L'esigenza di contenere i contagi e di minimizzare i rischi di nuove ondate di diffusione del virus ha richiesto a livello ospedaliero l'adozione di specifici protocolli di contenimento del rischio di contagio per gli operatori sanitari ed i pazienti.

Il gruppo di lavoro ha ritenuto pertanto imprescindibile corredare il documento di alcune raccomandazioni specifiche per la gestione del paziente oncologico e applicabili trasversalmente anche in altri percorsi di patologia, di seguito articolate in 4 dimensioni chiave:

- Modalità di accesso del paziente alla struttura sanitaria, a seconda della finalità di accesso e delle prestazioni che il paziente deve svolgere/fruire;
- Definizione delle misure igieniche-sanitarie di prevenzione individuale e degli ambienti ospedalieri che accolgono i pazienti;
- Riorganizzazione dei percorsi per la gestione dei pazienti negativizzati da COVID-19 e non COVID-19 per ridurre al minimo il rischio di trasmissione dell'infezione (e.g. percorsi di gestione delle visite ambulatoriali, dei trattamenti attivi e degli interventi chirurgici)
- Definizione di protocolli di contatto medico-paziente per facilitare l'adozione dei nuovi processi di sicurezza.

La **Tabella 1** riassume le raccomandazioni definite per la gestione dei pazienti in situazioni di emergenza, nelle 4 dimensioni chiave e specificando l'applicabilità specifica di patologia e/o trasversale in altre aree terapeutiche.

Tabella 1. Raccomandazioni per la gestione del paziente oncologico in emergenza da COVID-19. Legenda applicabilità delle raccomandazioni: →● specifiche per patologie oncologiche; ↔ trasversali altri percorsi di patologia

AMBITO	RACCOMANDAZIONE	NOTE ESPLICATIVE	APPLICABILITÀ
MODALITÀ DI ACCESSO	Prenotazione obbligatoria prestazioni sanitarie	Obbligatoria prenotazione (sia per visite urgenti - codice U dell'impegnativa - che programmate) contattando direttamente il CUP o, dove presente, il numero dedicato dell'ambulatorio	↔
	Screening per COVID-19 pre-accesso ospedaliero	<ul style="list-style-type: none"> • Pronto Soccorso: predisposizione di un ulteriore filtro prima dell'accesso in PS per valutare il profilo clinico del paziente in rapporto al COVID-19 (es. febbre, tosse secca, congestione nasale, indolenzimento e dolori muscolari) • Reperto/ambulatorio: disposizione in camera isolata pre-accesso di personale incaricato alla valutazione della motivazione di accesso e delle presenze di fattori di rischio correlati al COVID-19 (es. febbre, tosse secca, congestione nasale, indolenzimento e dolori muscolari) 	↔
	Vietato accesso ospedaliero agli	• Divieto di accesso a chi non debba svolgere all'interno della struttura prestazione sanitarie per limitare i	↔

¹Dati COVID-19 Italia- Monitoraggio della situazione, dipartimento della protezione civile

²Yu J et al. SARS-CoV-2 Transmission in Patients with Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. JAMA Oncol. Published online March 25, 2020

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

AMBITO	RACCOMANDAZIONE	NOTE ESPLICATIVE	APPLICABILITÀ
	accompagnatori	rischi di assembramento e di contagio <ul style="list-style-type: none"> • Accesso consentito ad un unico accompagnatore, per un tempo limitato, solo per i pazienti ricoverati in regime di degenza ordinaria (dopo autorizzazione specifica) o per utenti fragili e non autosufficienti 	
	Percorso ospedaliero differenziato in entrata e uscita per i pazienti	Adozione di percorsi interni separati per i pazienti in ingresso e in uscita dalla struttura ospedaliera.	↔
MISURE IGIENICO-SANITARIE	Distanziamento sociale durante l'attesa e in visita	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoraggio del rispetto da parte dei pazienti delle misure di sicurezza di almeno 1mt negli spazi comuni (es. sale d'attesa dei vari servizi/reparti, i corridoi, i servizi igienici, gli spazi esterni di attesa) • Predisposizione delle sedute nelle sale d'attesa adeguatamente distanziate per limitare i rischi di assembramento e di contagio 	↔
	Fornitura sistemi di igienizzazione per il paziente	Fornitura di dispenser di gel alcolico anche per il paziente, segnalati da adeguata cartellonistica, per garantire la frequente igiene delle mani all'interno delle strutture sanitarie	↔
	Adozione DPI pazienti e personale	Fornitura sistematica di DPI per la protezione del paziente (es.mascherine), se non provvisto, e del personale sanitario operante in struttura (es. mascherine, guanti e camice monouso)	↔
RIORGANIZZAZIONE DEI PERCORSI	Analisi e programmazione attività cumulata	Analisi strutturata delle risorse disponibili e degli appuntamenti cancellati/posticipati, per ripianificare le attività della ripresa in modo da gestire la curva di accumulo, secondo priorità condivise e scelte organizzative sostenibili	↔
	Triage telefonico e/o telematico dei pazienti	Valutazione a distanza dei pazienti come filtro per differenziare le visite specialistiche che devono essere eseguite in ospedale rispetto a quelle convertibili gestibili in altri setting assistenziali	↔
	Opportunità visite virtuali	Avvio di progetti sperimentali di gestione in remoto delle visite ambulatoriali, laddove si presenti l'opportunità di tale iniziativa, al fine di minimizzare il numero degli accessi in struttura, a vantaggio del paziente e del centro	↔
	Maggiore coinvolgimento del territorio per presa in carico paziente	Coinvolgimento, dove possibile, del sistema sanitario territoriale (es. MMG e specialisti sul territorio) per il monitoraggio dei pazienti oncologici, in raccordo con il centro ospedaliero presso cui sono presi in carico	→●
	Sorveglianza domiciliare pazienti con profilo clinico idoneo	<ul style="list-style-type: none"> • Adozione, dove possibile, dell'assistenza domiciliare per i pazienti che con un profilo clinico idoneo • Formalizzazione di possibili accordi con associazioni pazienti o di volontariato per la gestione al domicilio dell'assistenza sanitaria 	→●
	Revisione intervalli di trattamento/visita	Distanziamento nel tempo dei cicli di terapia in seguito alla valutazione delle clinica del paziente (es. caratteristiche biologiche del tumore e potenziali rischi sanitari per infezione da COVID-19)	→●
	Switch a formulazioni gestibili al domicilio	Adozione in base al giudizio clinico di trattamenti orali, sottocute e/o intramuscolo che consentano una gestione extra-ospedaliera del trattamento	→●

PDTA TUMORE DELLA PROSTATA

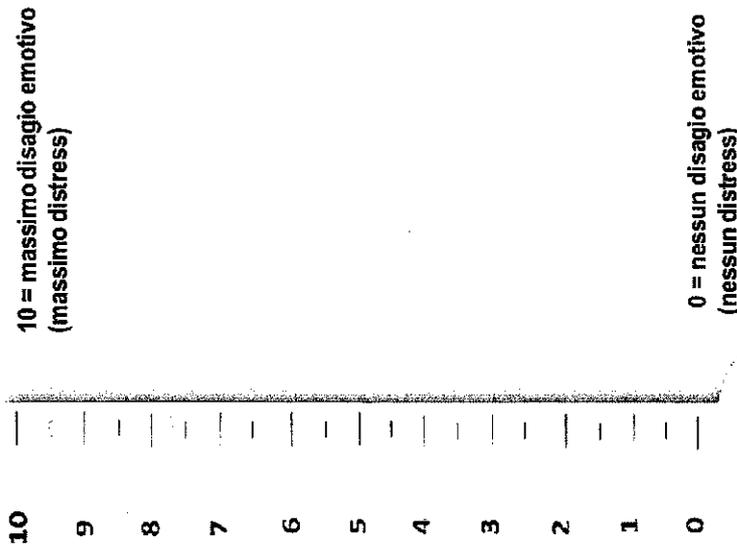
AMBITO	RACCOMANDAZIONE	NOTE ESPLICATIVE	APPLICABILITÀ
	Delivery domiciliare delle terapie farmacologiche	<ul style="list-style-type: none"> • Dove possibile, consegna delle terapie farmacologiche, dopo la valutazione specialistica, al domicilio del paziente per evitare l'accesso all'ospedale per il ritiro del farmaco • Formalizzazione di possibili accordi con associazioni pazienti o di volontariato per la consegna al domicilio dei farmaci 	→●
	Screening per COVID-19 per accessi pre-intervento	Esecuzione dello screening per COVID-19 (es. test sierologici e/o tampone naso-faringeo) nei giorni immediatamente precedenti il ricovero. In caso di positività l'operazione dovrebbe essere differita fino alla negativizzazione virale sul tampone, se tale ritardo non aumenta significativamente il rischio di progressione oncologica	→●
PROTOCOLLI DI CONTATTO	Adozione di soluzioni per la gestione in remoto	Adozione di strumenti di comunicazione alternativi (es. indirizzo mail, numero dedicato) per la gestione di temi clinici non urgenti correlati alla patologia, per evitare un accesso del paziente in struttura	↔
	Educazione del paziente per l'accesso ospedaliero	Disposizione di servizi educazionali per paziente e caregiver sulla gestione in sicurezza degli accessi in struttura (es. informative, cartellonistica), per stimolare l'adozione di comportamenti virtuosi da parte del paziente	↔
	Strumenti digitali evoluti per medico e paziente	Adozione di dispositivi digitali dove possibile (es. app, diario paziente digitale, portali per la condivisione di documenti) per la misurazione dei parametri clinici, la raccolta dei referti di laboratorio e di diagnostica strumentale, per ottimizzare il tempo-visita e la permanenza del paziente in struttura	↔

TERMOMETRO DEL DISTRESS

National Comprehensive Cancer Network, *Practice Guidelines in Oncology*, v.1.2007

La preghiamo di indicare con una crocetta quali, tra le seguenti voci, sono state un problema o una causa di disagio nell'ultima settimana, oggi compreso.

La preghiamo di cerchiare il numero (da 0 a 10) che meglio descrive la quantità di disagio emotivo che ha provato nell'ultima settimana, oggi compreso.



PROBLEMI PRATICI

- nella cura dei figli
- di alloggio
- economici
- scolastici/lavorativi
- di trasporto

PROBLEMI RELAZIONALI

- nel rapporto con il partner
- nel rapporto con i figli
- nel rapporto con altri

PROBLEMI EMOZIONALI

- depressione
- paure
- nervosismo
- tristezza
- preoccupazione
- perdita di interessi nelle usuali attività

ASPETTI SPIRITUALI

- problemi inerenti la propria fede o gli aspetti spirituali (ad es. il senso dell'esistenza)

PROBLEMI FISICI

- problemi di sonno
- dolore
- problemi a lavarsi/vestirsi
- nausea
- senso di fatica e stanchezza
- problemi a muoversi
- problemi respiratori
- ulcere alla bocca
- problemi ad alimentarsi
- difficoltà a digerire
- stipsi
- disturbi della minzione
- febbre
- secchezza della cute, prurito
- naso chiuso, senso di secchezza
- formicolio alle mani o ai piedi
- senso di gonfiore
- problemi sessuali
- diarrea
- problemi di memoria o di concentrazione
- problemi su come ci si vede o come si appare

Scheda Psico-oncologica Multidimensionale

Unità Operativa _____	Nominativo _____	
Data di nascita _____	Luogo di Nascita _____	
Residenza _____	Stato civile _____	
Professione _____	Scolarità _____	
Tipo di ricovero	<input type="checkbox"/> Ricoverato dal	<input type="checkbox"/> DS/DH dal <input type="checkbox"/> Piastra prericovero il
Diagnosi oncologica _____	Epoca prima diagnosi _____	

Fase di malattia

<input type="checkbox"/> Libero da malattia	<input type="checkbox"/> Ricidiva locale	<input checked="" type="checkbox"/> In attesa di esame istologico
<input type="checkbox"/> Tumore primario locale	<input type="checkbox"/> Metastatico	<input type="checkbox"/> In stadiazione/tristadiazione
<input type="checkbox"/> Localmente avanzato	<input type="checkbox"/> Terminale	

Fase di trattamento

<input type="checkbox"/> In attesa di diagnosi	<input type="checkbox"/> Terapia attiva	<input type="checkbox"/> Cure palliative
<input type="checkbox"/> In attesa di trattamento	<input type="checkbox"/> Off-therapy	<input type="checkbox"/> Follow up

Trattamenti effettuati

<input type="checkbox"/> Chemioterapia	<input type="checkbox"/> Chirurgia (specificare)	<input type="checkbox"/> Ormonoterapia
<input type="checkbox"/> Radioterapia	<input type="checkbox"/> Terapia biologica	<input type="checkbox"/> Altro _____
	<input type="checkbox"/> Immunoterapia	

AREA BIOLOGICA Indicatori di Complessità	Presenza/Assenza	Impatto sulla vita (Score)
A. Invalidante mutamento corporeo o deficit secondari alla malattia oncologica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0. Nessun impatto
B. Significative tossicità delle terapie oncologiche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 1. Impatto con effetto funzionale lieve
C. Effetti collaterali tardivi o a lungo termine <i>Specificare</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 2. Impatto con effetto funzionale moderato
D. Ricidiva di malattia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 3. Impatto con effetti permanenti e/o invalidanti
E. Progressione di malattia	*	
F. Dolore e sintomi non controllati <i>Specificare:</i>		
G. Fatigue		
H. Necessità di nutrizione artificiale		
I. Scadimento delle condizioni cliniche generali		
L. Gravi comorbidità <i>Specificare:</i>		

Assessment psicooncologico

Presenza/Assenza indicatore

AREA PSICOLOGICA Indicatori di Complessità	Presenza/ Assenza	Impatto sulla vita (Score)
A. Disturbo psicopatologico preesistente alla patologia oncologica (diagnosi pregresse, trattamenti farmacologici e/o psicoterapeutici pregressi, persona in carico al CSM, etc...) <i>Specificare:</i>	<input type="checkbox"/>	0. Nessun impatto
B. Deficit cognitivi	<input type="checkbox"/>	1. Impatto con effetto funzionale lieve
C. Alterazioni dell'emotività e del comportamento durante la malattia (riferiti dal paziente o dai familiari) <i>Specificare:</i>	*	2. Impatto con effetto funzionale moderato
D. Sintomi psicologici reattivi (stati di ansia, depressione, reazioni di adattamento, sintomi post-traumatici, etc...)	<input type="checkbox"/>	3. Impatto con effetti permanenti e/o invalidanti
E. Meccanismi di difesa disfunzionali (p.e. negazione eccessiva o protratta) <i>Specificare:</i>		
F. Problemi di coppia/familiari		
G. Disturbi della sessualità		
H. Lutto procreativo conseguente alla patologia		
I. Assunzione di terapia psicofarmacologica (in atto) <i>Specificare:</i>		
L. Anamnesi psicopatologica familiare positiva <i>Specificare:</i>		
M. Esperienze di malattia oncologica intrafamiliare <i>Se si specificare:</i>		
N. Eventi di vita critici/avversi (lutti, traumi, separazioni, malattie, etc...) <i>Specificare:</i>		
O. Richiesta di aiuto del paziente o dei familiari		
AREA ASSISTENZIALE Indicatori di Complessità	Presenza/ Assenza	Criticità (Score)
A. Scarsa adherence terapeutica	<input type="checkbox"/>	0. Nessuna criticità
B. Sostegno familiare non adeguato	<input type="checkbox"/>	1. Lieve criticità: monitoraggio, prevenzione
C. Consapevolezza di malattia inadeguata	<input type="checkbox"/>	2. Evidente criticità: bisogno di intervento
D. Informazioni medico-assistenziali non adeguate	<input type="checkbox"/>	3. Grave criticità: bisogno di intervento immediato
E. Difficoltà di relazione con l'equipe curante		

AREA SOCIO-FAMILIARE Indicatori di Complessità	<i>Presenza/ Assenza</i>	<i>Vulnerabilità (Score)</i>
A. Persona in carico al Servizio Sociale	<input type="checkbox"/>	0. Nessuna vulnerabilità
B. Famiglia multiproblematica	<input type="checkbox"/>	1. Lieve vulnerabilità: monitoraggio, prevenzione
C. Caregiver assente	<input type="checkbox"/>	2. Evidente vulnerabilità: bisogno di intervento
D. Disabili (psichici/fisici) in famiglia Specificare:	<input type="checkbox"/>	3. Grave vulnerabilità: bisogno di intervento immediato
E. Stato di gravidanza/puerperio Specificare:		
F. Presenza di figli o fratelli minori Specificare:		
G. Interruzione del lavoro in relazione alla patologia Specificare (temporanea o permanente):		
H. Situazione economica critica		
I. Situazione abitativa/logistica critica		
L. Cittadino straniero		

Valutazione della Complessità di Area

<i>Area biologica</i>		<i>Area Psicologica</i>		<i>Area Assistenziale</i>		<i>Area Sociale</i>	
<i>Score</i>	0. Nessun impatto	<i>Score</i>	0. Nessun impatto	<i>Score</i>	0. Nessuna criticità	<i>Score</i>	0. Nessuna vulnerabilità
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	1. Impatto con effetto funzionale lieve	<input type="checkbox"/>	1. Impatto con effetto funzionale lieve	<input type="checkbox"/>	1. Lieve criticità: monitoraggio, prevenzione	<input type="checkbox"/>	1. Lieve vulnerabilità: monitoraggio, prevenzione
<input type="checkbox"/>	2. Impatto con effetto funzionale moderato	<input type="checkbox"/>	2. Impatto con effetto funzionale moderato	<input type="checkbox"/>	2. Evidente criticità: bisogno di intervento	<input type="checkbox"/>	2. Evidente vulnerabilità: bisogno di intervento
<input type="checkbox"/>	3. Impatto con effetti permanenti e invalidanti	<input type="checkbox"/>	3. Impatto con effetti permanentemente e invalidanti	<input type="checkbox"/>	3. Grave criticità: bisogno di intervento immediato	<input type="checkbox"/>	3. Grave vulnerabilità: bisogno di intervento immediato

Legenda: 0 assenza di disturbo; 1 disturbo situazionale non interferente con la vita quotidiana; 2 disturbo moderato interferente con la quotidianità; 3. Disturbo non controllato

Valutazione della Complessità Psicooncologica Globale

- 1 **Punteggio 1 nelle quattro aree biologica, psicologica, sociale o assistenziale**
- 2 **Punteggio ≥ 2 nell'area psicologica o in almeno due delle aree biologica, sociale o assistenziale**

Colloquio clinico-psicologico

Qualità della Vita	<i>Score</i> <i>(Range Score 0-100)</i>	<i>Termometro</i> <i>Distress</i>	<i>Score</i>
EORTC QLQ-C30	<i>Global Health Status-QoL</i>		

Descrizione Clinica

Livello di intervento Psico-oncologico Indicato

Primo livello (assistenza psico-oncologica di base)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Assistenza alla comunicazione e supporto alla relazione medico-paziente		
Interventi psico-educazionali (individuali o di gruppo)		
Secondo livello		
Sostegno psicologico e counseling individuale	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Sostegno psicologico e counseling alla coppia	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Sostegno psicologico e counseling familiare	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Sostegno psicologico di gruppo	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Psicoterapia breve focale (individuale, di coppia e di gruppo)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Invio per terapia psico-farmacologica	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Attivazione dei Servizi Psichiatrici Territoriali	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Attivazione dei Servizi Sociali Territoriali	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Altro	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

specificare _____

Firma

