

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

Edizione 2023



In tabella 1 sono riportate le figure professionali e le Unità Operative (UO) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza. Le UO specificate hanno valore indicativo e non vincolante in quanto variabili rispetto all'organizzazione aziendale.

ACCOGLIENZA	Case Manager	Identificato nell'Ambito del GOM
	Medico	Medico specialista di una delle unità afferenti al GOM
		Servizio civile
		Associazioni volontariato
PRESA IN CARICO (Core Team)	Oncologi Medici	UO Oncologia Medica
	Urologi	UO Urologia
	Radioterapisti	UO Radioterapia
ASSISTENZA (Extended Team)	Oncologi Medici	UO Oncologia Medica
	Urologi	UO Urologia
	Radioterapisti	UO Radioterapia
	Medici nucleari	UO Medicina nucleare
	Psicologi	UO Oncologia o Psicologia
	Genetisti	UO Genetica Medica
	Patologi clinici	UO Patologia clinica
	Biologi Molecolari	UO Biologia Molecolare
	Anatomopatologi	UO Anatomia Patologica
	Radiologi	UO Radiodiagnostica
	Medici del dolore	UO Terapie Palliative
	Dermatologi	UO Dermatologia
	Cardiologi	UO Cardiologia
	Nutrizionisti	UO Oncologia o Nutrizione
	Ortopedici	UO Ortopedia
	Neurochirurghi	UO Neurochirurgia
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	UO Farmacia
	Personale Infermieristico e/o Tecnici di laboratorio medico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)

TUMORE DELLA PROSTATA

Brevi note di epidemiologia

Fattori di rischio¹

Il carcinoma della prostata rappresenta il tumore più frequente nella popolazione maschile dei Paesi occidentali, con aumento dell'incidenza registrato nelle ultime decadi dovuto verosimilmente ad un aumentato ricorso allo screening, anche spontaneo, più che ad un cambiamento nei fattori di rischio nella popolazione. Il ricorso allo screening basato sulla misurazione dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA), ancorché spontaneo e non sistematico, è probabile abbia contribuito all'anticipazione diagnostica, con un aumento dei casi di malattia a basso rischio. L'aumento dei casi clinicamente silenti e dotati di scarsa aggressività biologica ha reso più difficile l'interpretazione degli studi epidemiologici e la valutazione della diversa distribuzione dei potenziali fattori di rischio. Tra questi, quelli maggiormente sostenuti da evidenze scientifiche sono l'etnia, l'età, la storia familiare, la presenza di alcune alterazioni genetiche (es. BRCA), la dieta, lo stile di vita, l'obesità. Nonostante l'elevata prevalenza e incidenza, al momento lo screening organizzato di popolazione non è contemplato nell'ambito della programmazione sanitaria nazionale, alla luce del rischio di diagnosticare forme clinicamente silenti che non necessiterebbero di alcun trattamento.

Incidenza

Il tumore della prostata è il primo tumore nei maschi in Italia, mentre in Campania è il secondo, dopo il tumore polmonare. La stima al 2020 dei nuovi casi di tumori della prostata in Europa² è di un ASR di 149.2 per 100.000 con un numero di casi atteso di 473.344. In Italia² la stima al 2020 indica un ASR di 124.5 per 100.000 ed un numero di casi attesi nel 2020 di 39.337. La Campania³ presenta tutt'ora un tasso di incidenza di circa 34 punti percentuali in meno, con una stima al 2022 di un ASR di incidenza di 90.5 per 100.000 ed un numero di nuovi casi attesi di 2.770. Nel periodo 2008/2022 si rileva in Campania un trend di incidenza in decremento con una variazione percentuale annua (APC), statisticamente significativa, di -1,2 %.

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

² JRC-ENCR: ECIS - European Cancer Information System (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).
<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

³ Dati Registro Tumori Regione Campania (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).

Mortalità

La stima al 2020 dei decessi per tumori della prostata in Europa² è di un ASR di mortalità di 38.9 per 100.000 ed un numero di decessi stimati di 108.088. In Italia² i dati stimati al 2020 indicano un ASR di 22.6 per 100.000 ed un numero di decessi di 6.902. La stima, invece, in Campania³ allo stesso anno indica un ASR di mortalità di 28.0 per 100.000 ed un numero di 763 decessi stimati.

Sia in Italia⁴, nel periodo 2003/2014, che in Campania, periodo 2008/2022, l'andamento della mortalità è in decremento negli anni con una variazione percentuale annua di -1,9% in Italia e di -3,4% in Campania, entrambi valori statisticamente significativi.

Sopravvivenza

La sopravvivenza dei pazienti affetti da tumori della prostata a 5 anni dalla diagnosi⁵ è pari al 91% in Italia ed all' 88% in Campania.

Percorsi diagnostico clinici dei pazienti residenti in Regione Campania

Nel triennio 2017/2019 sono stati trattati chirurgicamente per tumore della prostata 3.123 uomini; di questi 1.844 (59,1% della casistica) sono stati trattati in 37 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 1.279 (41,0 % della casistica) sono stati trattati in ulteriori 148 diverse strutture extraregionali.

Tale frammentazione dei percorsi di diagnosi e cura, sia a livello regionale che extraregionale, si è mantenuta anche nel periodo COVID, anni 2020/2021. In tale biennio, infatti sono stati trattati chirurgicamente per tumore della prostata 2.026 uomini; di questi 1.367 (67,5 % della casistica) sono stati trattati in 33 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 659 (32,5 % della casistica) sono stati trattati in ulteriori 90 diverse strutture extraregionali.

L'analisi epidemiologica dei prossimi anni permetterà di valutare quanto della riduzione della migrazione extraregionale per la chirurgia dei tumori della prostata, rilevata nel periodo 2020/2021 rispetto al triennio precedente, sia stata dovuta alla epidemia da COVID o non rappresenti invece una reale inversione di tendenza generata dalla attivazione in Campania della Rete Oncologica Regionale.

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

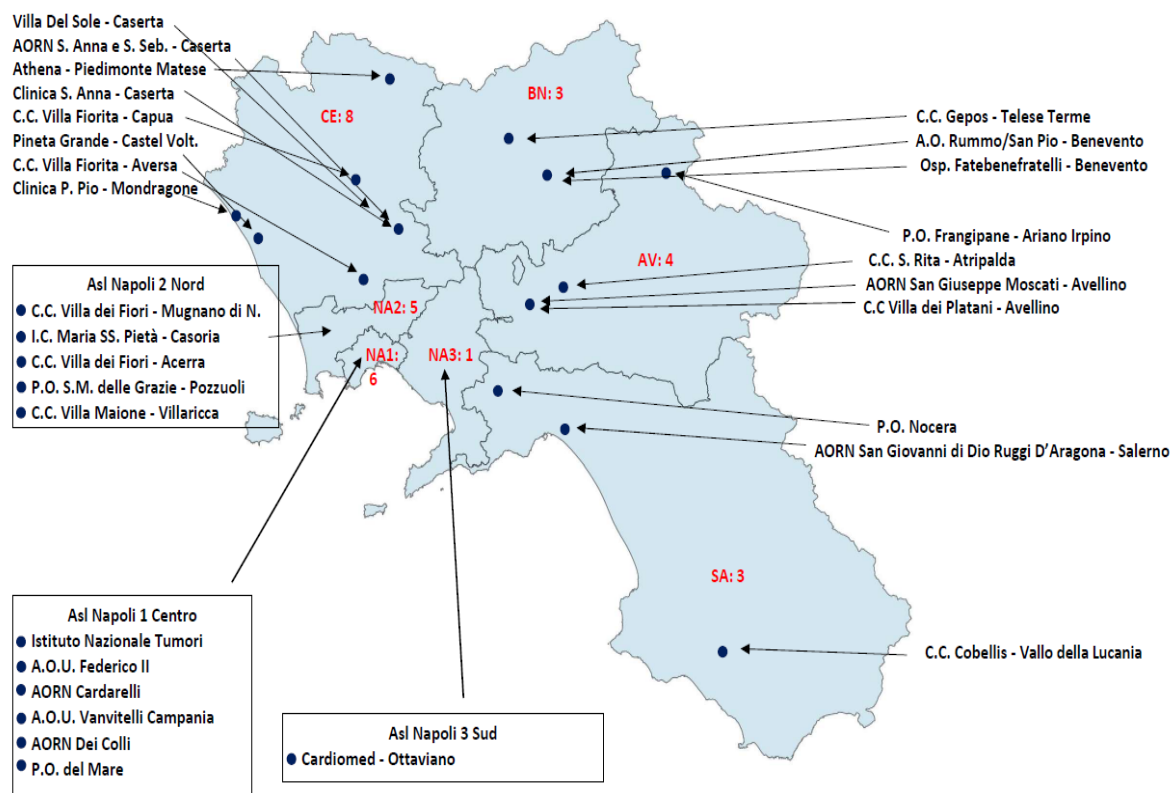
⁵ La sopravvivenza per cancro in Italia – dati AIRTUM 2016

La Rete Oncologica Regionale ha identificato 30 strutture regionali abilitate ad entrare in Rete per la chirurgia dei tumori della prostata⁶.

Per la distribuzione delle strutture sul territorio regionale vedi mappa sotto riportata.

RETE ONCOLOGICA CAMPANIA - PDTA Tumore della Prostata

Strutture regionali abilitate ad entrare in rete in osservazione triennale 2022/2024: Nr 30



PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Screening con dosaggio del PSA sierico per persone asintomatiche
- Percorso diagnostico/stadiativo per persone con sospetto di Patologia Oncologica Prostatica
- Percorso terapeutico in pazienti con neoplasia prostatica in Fase Precoce
- Percorso della recidiva dopo trattamento locale
- Percorso terapeutico in pazienti con neoplasia prostatica in Fase Avanzata
- Follow-up

⁶ Razionale scientifico Rete Oncologica Regione Campania DGRC 477 del 04/11/2021; DGRC 272 del 07/06/2022

SCREENING CON DOSAGGIO DEL PSA SIERICO PER PERSONE ASINTOMATICHE

Sulla base delle conoscenze attuali non è opportuno adottare politiche di screening di popolazione attraverso il dosaggio periodico del PSA sierico. Difatti, lo screening basato sulla valutazione del PSA in uomini >50 anni non ha portato a nessun vantaggio in termini di sopravvivenza globale e cancro-specifica, sebbene sia risultato associato ad una maggiore probabilità di diagnosticare la malattia ad uno stadio più precoce. Per questa stessa ragione, lo screening può essere offerto a condizione che l'individuo sia ben informato dei rischi connessi, soprattutto in termini di diagnosi di tumori non clinicamente significativi, oltre che dei benefici attesi.

Nella pratica clinica la complessità legata allo screening basato sul PSA spesso non viene adeguatamente affrontata e opportunamente svolta ed esiste un ampio fenomeno di auto somministrazione del test da parte di singoli individui, che talvolta viene anche prescritto o consigliato dagli stessi operatori sanitari senza una adeguata discussione.

Negli individui che accettano i rischi e benefici dello screening, un approccio ragionato e mutuato dalle linee guida NCCN prevede l'offerta del test a tutti gli uomini non ad alto rischio di 45-75 anni ogni 2-4 anni con PSA < 1 ng/ml ed esplorazione rettale normale e ogni 1-2 anni se il PSA $\geq$ 1 ng/ml.

In uomini di età compresa fra 40 e 50 anni, con fattori di rischio come la familiarità, l'etnia o la presenza di mutazioni genetiche predisponenti, lo screening con PSA può essere proposto ogni 1-2 anni.

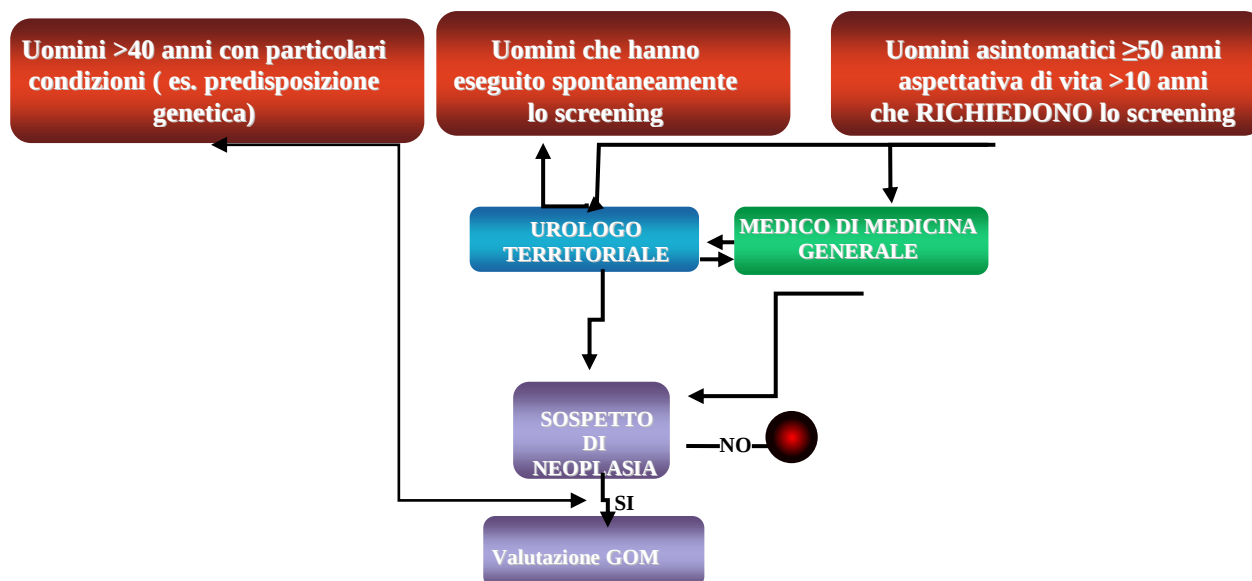
Un approccio condivisibile è quello di valutare di avviare gli uomini con PSA > 3 e/o con una esplorazione digitorettale positiva ad ulteriori accertamenti, come meglio dettagliato al paragrafo seguente.

Il dosaggio del PSA può essere offerto per gli uomini, di età superiore ai 40 anni con mutazioni BRCA2 così come previsto dal PDTA tumori ereditari della Regione Campania.

Si dovrebbe invece evitare di avviare allo screening con il PSA gli individui al di sotto dei 40 anni o al di sopra dei 75 anni e/o con una attesa di vita inferiore a 10 anni.

Di seguito riportato in **Fig.1** il Percorso Assistenziale cui fare riferimento.

Figura 1. Percorso screening con dosaggio del PSA sierico



PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON SOSPETTO DI PATOLOGIA ONCOLOGICA PROSTATICA

Uomini adulti, con sospetto di neoplasia prostatica sulla base di un rialzo del PSA o sospetto clinico all'esplorazione rettale, dovranno essere segnalati sulla piattaforma ROC ad un GOM specifico per la patologia tumorale prostatica dall'urologo territoriale e/o dal medico di medicina generale (**Figura 2**).

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla prenotazione. In seguito a questa, il GOM può confermare direttamente l'indicazione alla biopsia, disporre esami di approfondimento o il semplice follow-up. L'indicazione alla biopsia, in accordo alle linee guida AIOM 2021, terrà conto dei livelli di PSA e dei suoi "derivati" (PSA free) ed eventualmente di altri marcatori, attualmente disponibili sul mercato, che il paziente potrebbe avere già eseguito al momento della valutazione del GOM, come il Prostate Health Index, il PCA3, il 4Kscore, la valutazione del riarrangiamento genico TMPRSS2 ERG, ma che a causa delle evidenze non definitive non possono essere ancora incorporati nell'algoritmo diagnostico, sia nel paziente naïve alla biopsia che del paziente con una precedente

biopsia negativa e sospetto clinico persistente. Occorre sottolineare come le linee guida AIOM riportino che 1) la RMmp trova forte indicazione nei pazienti naive con sospetto clinico di cancro della prostata, in maniera da eventualmente guidare un successivo campionamento biotico e fornire allo stesso tempo una stadiazione locale; nel caso di RMmp negativa e sospetto clinico elevato, la biopsia a sestanti è comunque indicata e 2) la RMmp trova forte indicazione nei pazienti con biopsia a sestanti negativa e sospetto clinico persistente. Il GOM dovrebbe qui sempre considerare l'opportunità di eseguire la RMmp nella valutazione dell'indicazione a biopsia o re-biopsia.

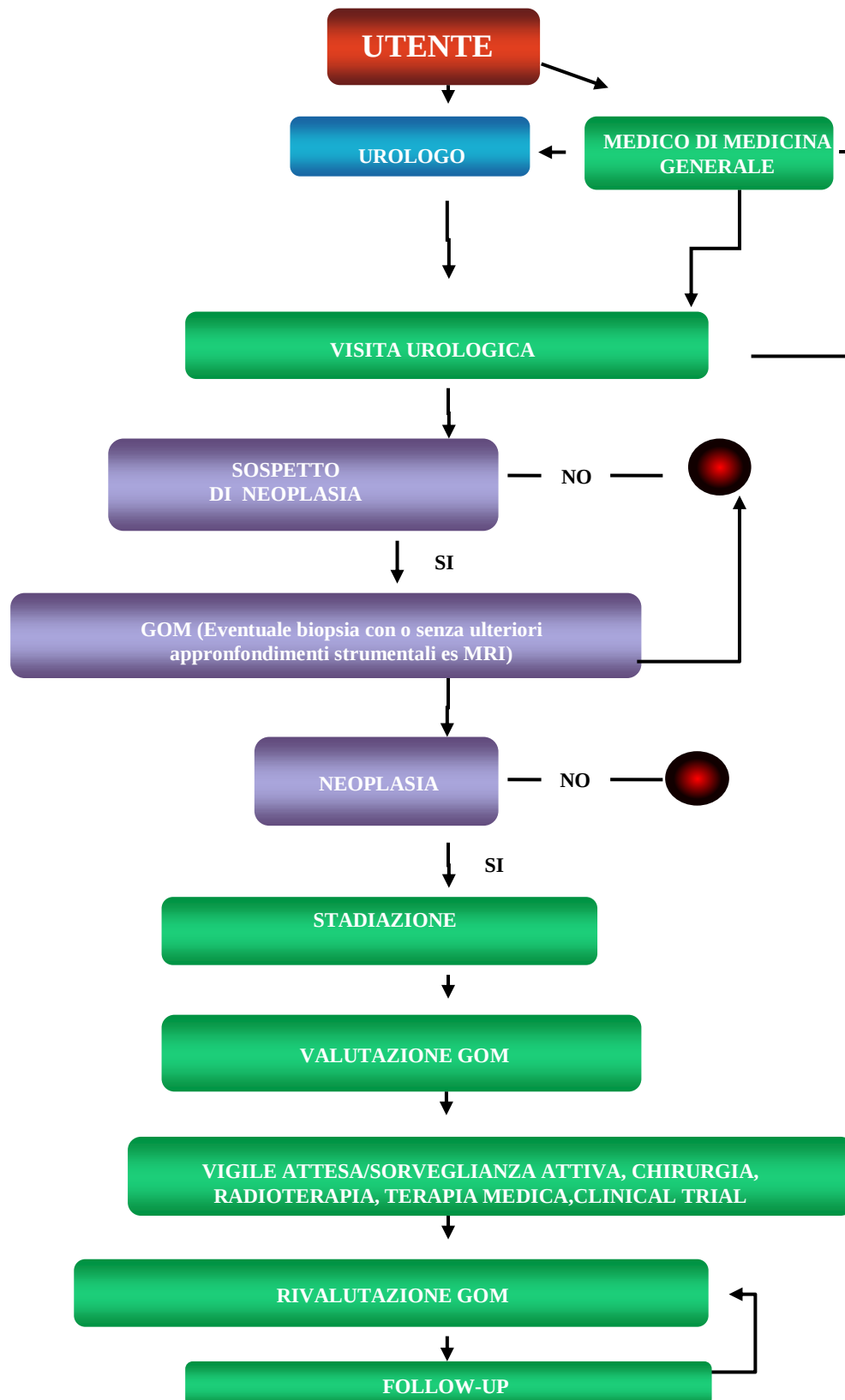
La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (oncologo, urologo, radioterapista, radiologo, anatomo-patologo, biologo molecolare, medico nucleare e psicologo).

L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione della biopsia prostatica (**Figura 3**) e, nei pazienti con biopsia positiva, gli eventuali esami strumentali di stadiazione (Tabella 1), sulla base delle classi di rischio, classificazione TNM per la stadiazione e per il grading sulla base del sistema ISUP (International Society of Urological Pathology) (Tabella 2), in Rete interna alla struttura o di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.

La biopsia prostatica, se l'indicazione è stata confermata dal GOM, sarà effettuata nei Centri di Urologia di II livello della rete entro 15 giorni dalla prima visita.

- Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici risultino negativi per malignità, il paziente sarà re-indirizzato al MMG o urologo territoriale per la diagnosi precoce della neoplasia prostatica come previsto dalle linee guida più attuali in carico al medico di medicina generale o urologo territoriale;
- I casi dubbi o d'incerta interpretazione saranno sottoposti agli approfondimenti che saranno ritenuti più opportuni caso per caso.
- Nel caso in cui l'esame istologico confermi il sospetto di malignità, il risultato istologico sarà comunicato al paziente ed al proprio medico di medicina generale. Il GOM provvederà ad organizzare / richiedere gli esami strumentali di stadiazione (figura 2), conformemente a quanto previsto da questo PDTA, redatto in ossequio alle linee guida nazionali e internazionali
- Appena disponibili l'esame istologico e gli esami strumentali di stadiazione il caso sarà valutato dal GOM specialistico di patologia. Nei casi che il GOM valuti pazienti candidati alternativamente sia ad un approccio chirurgico o radioterapico a scopo radicale, il paziente dovrebbe poter affrontare i rischi e i benefici connessi ai due approcci alla presenza dell'urologo, oncologo e radioterapista, con il supporto, ove accettato dal paziente, dello psicologo.

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



Agobiopsia prostatica

La diagnosi di certezza di neoplasia prostatica viene ottenuta solo con la biopsia.

L'indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica può derivare dal riscontro di una consistenza anomala all'esplorazione rettale, dall'evidenza di aree sospette all'ecografia transrettale o alla MRI, o da un aumento dei valori sierici del PSA.

La biopsia è ancora oggi eseguita sotto guida ecografica o RM (fusion biopsy): le linee guida definiscono adeguata una biopsia che preveda fra 12 e 16 prelievi, oltre a eventuali prelievi mirati su lesioni visibili (figura 3).

La biopsia prostatica fusion è una metodica clinica che permette di eseguire prelievi biotici a carico della prostata seguendo le indicazioni fornite dalla Risonanza Magnetica multiparametrica della prostata precedentemente eseguita. Questa comporta dei benefici rispetto alla biopsia prostatica tradizionale: minor numero di prelievi biotici rispetto ad una biopsia ecoguidata tradizionale, con riduzione delle complicanze correlate all'esame biotico della prostata (ematuria, infezioni delle vie urinarie, proctorragia); maggiore sensibilità nella diagnosi di tumori maggiormente aggressivi; migliore valutazione nella gestione chirurgica del paziente affetto da neoplasia prostatica.

In linea generale, concentrazioni sieriche del PSA superiori a 10 ng/ml richiedono ulteriori approfondimenti. Per valori compresi tra 2,5 e 10 ng/ml potranno essere presi in considerazione anche altri parametri, quali l'età del paziente, la frazione di PSA libero in rapporto al PSA totale, la correzione per volume (densità) e, nell'eventuale disponibilità di prelievi seriati, la velocità d'incremento del PSA (PSA velocity).

Occorre comunque ricordare che una biopsia negativa non significa necessariamente assenza di tumore. Nei seguenti casi è infatti necessario ripetere la biopsia:

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

La MRI multiparametrica presenta un'elevata sensibilità nel riscontro di adenocarcinomi prostatici con Gleason score >7 e permette di rilevare tumori localizzati nella parte anteriore dell'organo, difficilmente riscontrabili con la biopsia transrettale. Tale metodica è utile anche da ripetere in caso di precedente biopsia negativa mentre è sicuramente inutile dopo la conferma biotica della diagnosi o come esame di screening.

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

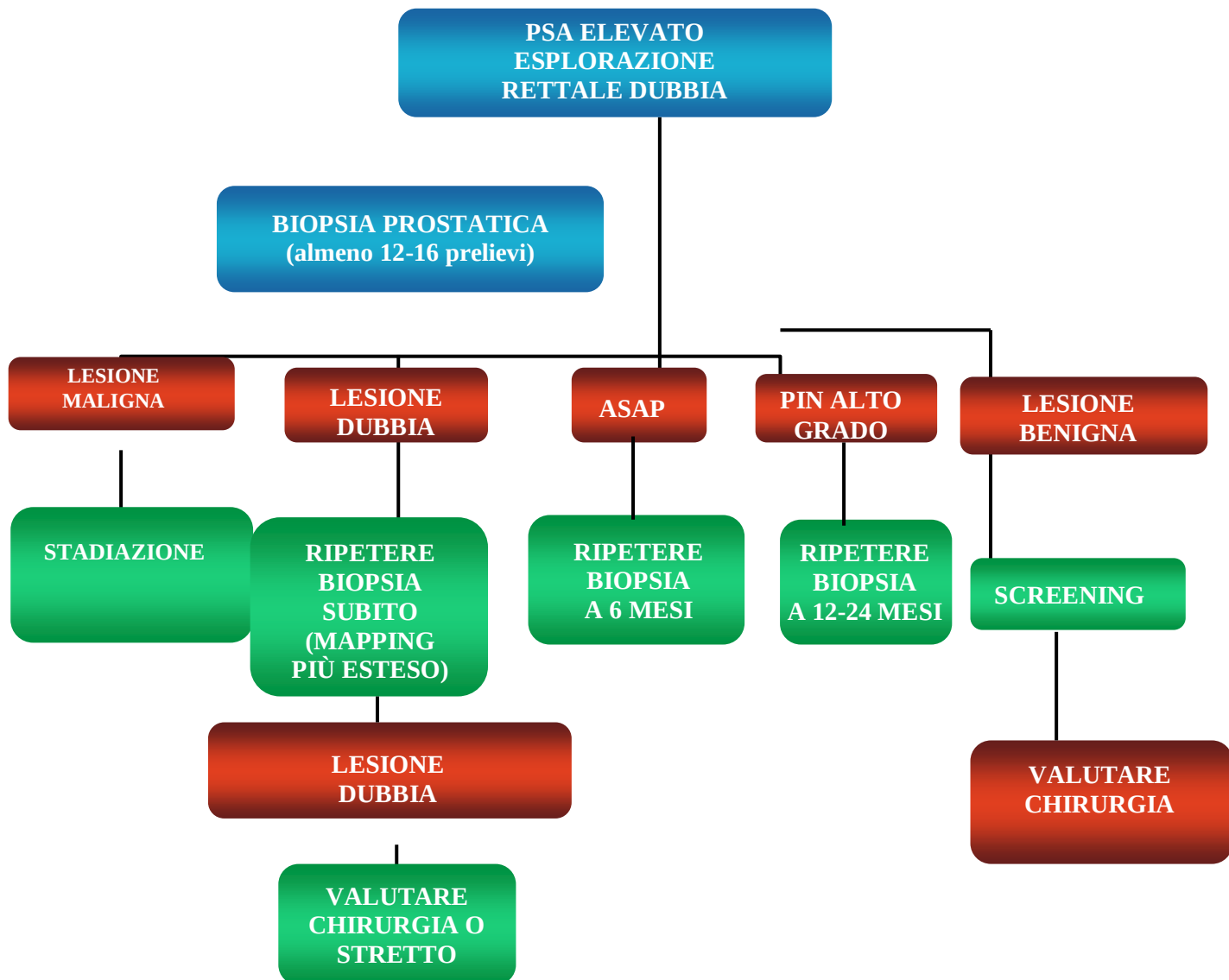


Tabella 1: Esami strumentali nella malattia localizzata

Risonanza magnetica multiparametrica per la stadiazione locale	Appropriata
Scintigrafia ossea nella malattia a basso rischio	Inappropriata, a meno di sospetto clinico
TC torace nella malattia a basso rischio	Inappropriata, a meno di sospetto clinico
TC addome-pelvi e scintigrafia ossa nel rischio intermedio	Appropriata in casi selezionati
TC addome-pelvi e scintigrafia ossea nell'alto rischio	Appropriata
PET/ PSMA	La PET/TC con 68Ga-PSMA può essere presa in considerazione in alternativa alla diagnostica convenzionale nei pazienti con neoplasie a rischio alto o molto alto o come indagine di approfondimento nel caso di reperti non univoci all'imaging tradizionale
Pet colina	Generalmente inappropriata in quanto la PET PSMA è più accurata. Tuttavia, può essere prescritta per le stesse indicazioni della PET PSMA nei casi in cui la PET PSMA non sia disponibile in tempi accettabili e il PSA totale > 1 ng/ml

Tabella 2: Classificazione delle categorie di rischio

Definizione			
Basso rischio	Rischio intermedio	Alto rischio	
PSA < 10 ng/mL, oppure GS score< 7 (ISUP grado 1) Oppure cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL oppure GS 7 (ISUP grado 2/3) oppure cT2b	PSA > 20 ng/mL Oppure GS > 7 (ISUP grado 4/5) Oppure cT2c	Qualunque PSA qualunque GS (ogni grado ISUP) stadio cT3-4 oppure N+
Localizzato			Malattia localmente avanzata

GS: Gleason score;

Gradi ISUP (International Society of Urological Pathology): grado 1: Gleason 6, grado 2: Gleason 7 (3+4); Grado 3: Gleason 7 (4+3); Grado 4: Gleason 8, Grado 5: Gleason 9/10

PERCORSO TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON NEOPLASIA PROSTATICA LOCALIZZATA/LOCALMENTE AVANZATA

Per malattia “localizzata” si intende una malattia clinicamente intracapsulare (T1, T2).

In realtà la scelta terapeutica oggi si fonda su vari parametri inerenti la malattia e non solo sullo stadio clinico.

Si preferisce fare riferimento a categorie di rischio differenti (basso – intermedio – alto), (tabella 2), in base a diverse caratteristiche (PSA alla diagnosi, Gleason score biotico, numero dei prelievi biotici positivi sul totale di quelli campionati, stadio clinico) che definiscono delle classi prognostiche omogenee.

In funzione di queste variabili prognostiche aggiuntive, il paziente con malattia organo-confinata può più propriamente essere candidato ad un trattamento locale con fini di radicalità oppure ad una sorveglianza attiva (PSA basso, Gleason 6, monofocale, giovane età e percentuale di neoplasia all’esame istologico inferiore al 20%)

Sorveglianza attiva

Il drastico incremento nell’incidenza del carcinoma della prostata registrato nell’ultimo ventennio nei paesi occidentali è in gran parte dovuto all’ampia diffusione del test del PSA, che ha portato alla diagnosi di un grande numero di casi destinati a rimanere misconosciuti, perché caratterizzati da un andamento indolente. L’opzione della “sorveglianza attiva” può essere considerata un’alternativa terapeutica nei pazienti con diagnosi di carcinoma prostatico a basso rischio con un’aspettativa di vita > 10 anni, purché essi siano inseriti in protocolli rigorosi di follow-up presso Centri che abbiano adeguata esperienza con questa strategia. La sorveglianza attiva implica un’eventuale decisione terapeutica in caso di aumento del PSA con ripetizione di una eventuale RM multiparametrica.

La sorveglianza può essere effettuata da centri con esperienza ed un percorso strutturato.

Laddove siamo di fronte ad un paziente over 80 anni con aspettativa di vita inferiore a 10 anni è da proporre la semplice osservazione.

Prostatectomia

Le indicazioni alla prostatectomia radicale sono condizionate da considerazioni relative all’aspettativa di vita, età e condizioni generali del paziente, e agli aspetti clinici e

anatomopatologici della neoplasia. In particolare, è indicata negli stadi cT1-T3a, con PSA preferibilmente < 20 ng/ml, Gleason <8, e in presenza di un'aspettativa di vita >10 anni (Figura 5). L'utilizzo della prostatectomia in pazienti con malattie in stadio T3b e/o con coinvolgimento linfonodale e/o Gleason 8-9 può essere offerta come parte di un trattamento multimodale in relazione all'alto rischio di ripresa sistemica di malattia (tenendo conto che richiederà una successiva Radioterapia da sola oppure in combinazione con terapia ormonale):

Qualora si esegua una prostatectomia radicale in una malattia ad alto rischio è necessario effettuare una linfadenectomia estesa. La presenza di malattia linfonodale richiederà successiva ormonoterapia da sola oppure con aggiunta di radioterapia.

Il trattamento chirurgico per via robotica o laparoscopia andrà eseguito nei centri di I fascia riportati nel documento di Rete Oncologica per garantire elevati standard di qualità.

Sebbene in termini di outcomes oncologici non c'è una differenza tra le tecniche chirurgiche la chirurgia robotica consente di ridurre i tempi di ospedalizzazione e gli effetti collaterali.

Radioterapia (RT)

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

RT esclusiva o radicale

La radioterapia ad intento radicale può essere utilizzata da sola (rischio basso o intermedio) o in associazione alla terapia ormonale (Agonista/Antagonista LHRH) nel rischio intermedio ed alto. Il trattamento ormonale deve essere iniziato 3 mesi prima della radioterapia e proseguito per 6 mesi (rischio intermedio) o 2-3 anni (rischio alto). Nel trattamento esclusivo i volumi radioterapici sono costituiti dalla sola prostata nel basso rischio, dalla prostata + vescicole seminali nell'intermedio e dalla prostata + vescicole seminali + linfonodi pelvici di drenaggio nel rischio elevato. Il trattamento può essere somministrato con sola terapia a fasci esterni (EBRT), sola Brachiterapia (BRT) o con una combinazione delle due metodiche sulla base di una opportuna selezione dei pazienti.

La EBRT utilizza sempre più tecniche conformate come la IMRT (*Intensity-Modulated Radiation Therapy*) o VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*) che rappresentano un'evoluzione della tecnica 3D-CRT (*Conformal Radiation Therapy*), che resta comunque lo standard minimo necessario per l'esecuzione della RT nel carcinoma prostatico. Un'altra metodica di EBRT è la radioterapia stereotassica (*stereotactic body radiotherapy -SBRT*), sempre più utilizzata in questi anni nel trattamento del carcinoma a rischio basso e intermedio. Nella tecnica 3D-CRT, ma ancor

di più nella IMRT/VMAT e SBRT, dove la riduzione dei margini di espansione del PTV e le alte dosi prescritte necessitano di un'elevata accuratezza del trattamento, è utile seguire la localizzazione della prostata mediante sistemi di IGRT (*Image-Guided Radiation Therapy*) integrati ai LINAC. Grazie all'utilizzo delle moderne tecnologie e agli studi sulla radiobiologia che hanno stabilito un alfa/beta di 1.5 circa per il tumore prostatico, vengono sempre più adottati nella pratica clinica regimi di frazionamento con dose per frazione più elevata rispetto al convenzionale (ipofrazionamento moderato in 16-20 frazioni o ablativo in 5 frazioni), con alto indice terapeutico e tempi di trattamento più brevi.

La Brachiterapia consiste nell'impianto di sorgenti radioattive all'interno della prostata ed è tradizionalmente utilizzata da sola nelle neoplasie a basso rischio ed in combinazione (boost) a EBRT nelle malattie ad alto rischio e localmente avanzate. Esistono due metodiche di BRT prostatica: Brachiterapia a impianto temporaneo *High Dose-Rate* (HDR) e Brachiterapia a impianto permanente *Low Dose-Rate* (LDR). La BRT HDR consiste nell'impianto temporaneo con l'uso di una singola sorgente radioattiva (Iridio¹⁹²). La BRT della prostata con impianto permanente è un trattamento radioterapico in cui capsule di titanio, contenenti isotopi radioattivi a basso "dose-rate" (Iodio¹²⁵ o Palladio¹⁰³), vengono impiantate su guida ecografica nella ghiandola prostatica.

RT adiuvante

La RT adiuvante è somministrata prima dell'evidenza di ripresa di malattia e generalmente entro 4-6 mesi dall'intervento chirurgico, e comunque entro i 12 mesi dall'intervento chirurgico, allorché il paziente ha svolto la maggior parte della riabilitazione post-chirurgica e gli effetti postumi dell'intervento si sono stabilizzati. La RT adiuvante non è pianificata prima dell'intervento, ma viene valutata caso per caso nei pazienti che 1) non presentano un azzeramento del PSA nei tempi previsti dopo l'intervento oppure che 2) sono ad alto rischio di recidiva per caratteristiche istopatologiche sfavorevoli, quali margini chirurgici positivi (R1), superamento della capsula (pT3a) e/o invasione delle vescicole seminali (pT3b), estensione extra-capsulare della neoplasia (pT4). In accordo alle raccomandazioni nazionali e internazionali in merito, elaborate soprattutto sulla scorta della meta-analisi ARTISTIC, va sempre valutata e discussa con il paziente l'opzione di rimandare il trattamento adiuvante ad un eventuale radioterapia di salvataggio precoce, in particolare nei pazienti con malattia pT3a pN0 M0 R0 e Gleason score < 8. Al contrario, come indicato dalle linee guida AIOM, va sottolineato che per i pazienti con fattori di rischio sfavorevoli (pT3b/T4, Gleason 8-10, e/o pN1) nella pratica clinica il trattamento adiuvante rimane l'opzione preferibile.

Il target è costituito dalla loggia prostatica e, nei pazienti che risultano ad alto rischio o pN1 dopo prostatectomia radicale, dai linfonodi pelvici in associazione o meno a ormonoterapia adiuvante.

L'uso della ormonoterapia in associazione a RT adiuvante è una possibilità che va valutata caso per caso. Va ricordato che lo studio RADICALS-HD (ESMO 2022) ha mostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione (ma non di sopravvivenza globale) nei pazienti sottoposti a RT adiuvante in aggiunta a 24 mesi (vs. 6 mesi) di ADT.

Gli effetti indesiderati della RT possono essere acuti e tardivi, e sono soprattutto di tipo genito urinario e gastro intestinale. Essi variano di frequenza ed intensità in base alla tecnica utilizzata, alla dose somministrata, all'anatomia del paziente ed all'eventuale precedente chirurgia effettuata. Tra gli effetti acuti ricordiamo disuria, pollachiuria, disturbi della minzione, alterazioni dell'alvo, tenesmo e un peggioramento della patologia emorroidaria (se già preesistente). Anche gli effetti tardivi sono rappresentati dai disturbi minzionali e intestinali a cui si possono aggiungere disturbi della sfera sessuale.

La gestione medica e radioterapica andrà effettuata nei centri di I e II livello.

Pazienti con malattia localmente avanzata

Nei pazienti con malattia extra-prostatica (cT3 – cT4 e/o cN1) o comunque a rischio alto o altissimo, dovrebbe essere preso in considerazione in prima intenzione un trattamento integrato radio-ormonoterapico. L'ormonoterapia (Agonista/Antagonista LHRH) va effettuata per 2-3 anni. Se il paziente è sottoposto a prostatectomia radicale un trattamento endocrino di tipo neoadiuvante non dovrebbe essere preso in considerazione. L'ormonoterapia adiuvante in associazione a radioterapia va utilizzata laddove il paziente prostatectomizzato presenta metastasi linfonodali.

Tabella. Percorso terapeutico pazienti con malattia localizzata

	Aspettativa di vita	Terapia iniziale	Terapia adiuvante
--	----------------------------	-------------------------	--------------------------

Bassissimo • T1c • Gleason score ≤ 6 • PSA <10 ng/ml; meno di 3 frustoli biotici positivi con $\leq 50\%$ di	>20 anni	- Sorveglianza attiva o - EBRT o SBRT o brachiterapia o - Prostatectomia radicale	
Bassissimo	10-20 anni	Sorveglianza attiva - EBRT o SBRT o brachiterapia	
Bassissimo	<10 anni	Osservazione	
Basso • T1-T2a; Gleason score ≤ 6	>10 anni	- Prostatectomia radicale o - EBRT o SBRT o brachiterapia	Se upstaging dopo chirurgia vedi Classi di rischio successive
Basso	< 10 anni	- EBRT o SBRT o brachiterapia o	
Intermedio • T2b-T2c • Gleason 7 • PSA tra 10 e 20 ng/ml	>10 anni	- Prostatectomia radicale o - EBRT + ADT (6 mesi-2 anni) +/- brachiterapia o brachiterapia esclusiva - SBRT (in intermedio favorevole)	<u>Se post chirurgia</u> pT3a-pT3b-pT4 margini positivi: EBRT <u>Se post chirurgia:</u> pN+: ADT con LH-RH
Intermedio	<10 anni	- EBRT + ADT (6 mesi-2 anni) +/- brachiterapia o brachiterapia esclusiva o SBRT	
Alto • T3-T4 • Gleason score tra 8 e 10 • PSA >20 ng/ml		- EBRT + ADT con LH-RH analogo (2-3 anni) O EBRT + ADT (2-3 anni) + Brachiterapia o	<u>Post chirurgia</u> Considerare EBRT +/- ADT <u>Se post chirurgia:</u> pN+: ADT con LH-RH analogo per almeno 2

PERCORSO DELLA RECIDIVA DI MALATTIA DOPO TRATTAMENTO LOCALE

Recidiva biochimica dopo chirurgia viene definita con valori di PSA >0.2 ng/ml dopo chirurgia, anche se generalmente si attendono valori di almeno 0.5 ng/ml prima di intraprendere un trattamento in quanto alcuni pazienti con PSA superiore a 0.2 non progrediscono ulteriormente. Il trattamento di scelta è la RT di salvataggio sulla loggia prostatica dopo aver escluso la presenza di malattia a distanza. La RT dovrebbe comunque essere iniziata prima che il PSA superi 0.5

ng/ml. E' importante notare come nuove evidenze abbiano permesso di migliorare il trattamento di salvataggio. Nello specifico:

- 1) Può essere considerata la RT diretta alla pelvi in aggiunta alla loggia prostatica (studio SPPOINT – vantaggio in sopravvivenza libera da progressione)
- 2) La RT di salvataggio può essere somministrata in aggiunta a 24 mesi di bicalutamide 150 mg /d (studio RTOG9601, con vantaggio in OS, non rilevato però nel sottogruppo di pazienti con PSA $\leq$ 0,6 ng/ml)
- 3) La RT di salvataggio può essere somministrata in aggiunta ad analogo LHRH per 6 mesi (studio GETUG-16, vantaggio in sopravvivenza libera da progressione)

Nei pazienti che rifiutano la RT pelvica o che progrediscono ulteriormente dopo RT senza evidenza di malattia a distanza, la terapia endocrina con LH-RH analogo è il trattamento di riferimento.

Per i pazienti sottoposti in prima istanza a RT esclusiva, la recidiva è definita da un rialzo del PSA di 2 ng/ml superiore rispetto al nadir post-RT. Eventuale biopsia prostatica va valutata con il paziente anche in base alle opzioni terapeutiche proposte. Il trattamento di salvataggio è la terapia con LHRH analogo, ma resta controverso quando iniziarlo. Esso viene spesso iniziato alla prima comparsa della recidiva biochimica perchè molti pazienti non sono propensi ad avere un atteggiamento attendistico. In alternativa possono essere utilizzate terapie locali (HIFU, ritrattamento con EBRT, radioterapia stereotassica o brachiterapia interstiziale). Solo in casi molto selezionati può essere riconsiderata la prostatectomia. Per i pazienti in trattamento con analoghi e in ulteriore progressione biochimica resistenti alla castrazione, senza evidenza di metastasi alla TC e scintigrafia, ma ad alto rischio di svilupparle (PSA DT < 10 mesi) sono disponibili e rimborsati dal SSN i farmaci darolutamide, apalutamide ed enzalutamide, farmaci ormonali di nuova generazione, tutti e tre con un effetto dimostrato sulla sopravvivenza. La scelta è condizionata soprattutto dal profilo di tossicità atteso e dalle comorbidità dell'assistito.

La tabella 3 evidenzia gli esami strumentali da utilizzare in caso di recidiva biochimica di malattia. La PET PSMA è sempre da preferire rispetto alla PET colina perchè presenta maggiore sensibilità, è può essere presa in considerazione in special modo nei pazienti a maggior rischio (PSADT < 10 mesi). Ad ogni modo, in questo e negli altri setting, la PET PSMA va considerato come un esame di secondo livello, utile soprattutto quando i risultati ottenuti sono attesi cambiare la strategia terapeutica.

Tabella 3: Esami strumentali alla recidiva/progressione biochimica dopo prostatectomia e radioterapia

Risonanza magnetica addome inferiore	Appropriata
TC torace	Inappropriata, a meno di sospetto clinico specifico
TC addome-pelvi	Appropriata
Scintigrafia ossea	Appropriata in casi selezionati
PET PSMA	Appropriata
PET Colina	Inappropriata

Tabella 4: Esami strumentali per la malattia avanzata

TC addome-pelvi	Appropriata
Scintigrafia ossea	Appropriata
TC torace	Appropriata in casi selezionati
RM encefalo	Appropriata in casi selezionati
PET PSMA	Appropriata in casi selezionati. Inappropriata per la sola valutazione della risposta al trattamento sistemico
PET Colina	Generalmente inappropriata in quanto la PET PSMA è più accurata. Tuttavia, può essere prescritta per le stesse indicazioni della PET PSMA nei casi in cui la PET PSMA non sia disponibile in tempi accettabili e il PSA totale > 1 ng/ml

PERCORSO TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON NEOPLASIA PROSTATICA IN FASE AVANZATA

Terapia Sistemica

Il tumore della prostata in fase metastatica colpisce soprattutto l'apparato scheletrico comportando spesso una importante sintomatologia dolorosa e impotenza funzionale. Al fine di ottimizzare la qualità della vita di questi pazienti, che rimane l'obiettivo prioritario in questa fase di malattia, è importante una valutazione multidisciplinare attraverso:

1. La Valutazione Geriatrica Multidimensionale, se il paziente è di età superiore a 70 anni;
2. Educare il paziente ad uno stile di vita sano attraverso una dieta equilibrata ed una attività fisica quotidiana;
3. Rilevare l'entità del dolore ad ogni visita ed intervenire precocemente con terapia antalgica specifica, in aggiunta alla terapia antitumorale e ai bifosfonati, e rivalutarlo ad ogni visita successive;
4. Valutare la presenza di supporto familiare/caregiver ed attivare precocemente le cure palliative Domiciliari;
5. Offrire un supporto psicologico al paziente;
6. Valutare con specialisti, eventuali lesioni scheletriche che possono beneficiare di trattamenti locali.

Il Trattamento di prima linea della malattia metastatica ormono naïve (mHSPC)

La deprivazione androgenica rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con malattia metastatica. La deplezione androgenica attraverso la somministrazione di LH-RH analogo o antagonista è lo standard terapeutico, mentre l'orchiectomia bilaterale viene utilizzata solo per pazienti con scarsa compliance o in cui l'LH-RH analogo non ottenga adeguata soppressione dei livelli circolanti di testosterone. La castrazione farmacologica ottenuta mediante l'impiego di LH-RH agonisti può indurre, nella fase iniziale del trattamento, un peggioramento dei sintomi, a causa di un iniziale, transitorio, incremento dei livelli di testosterone che possono stimolare la crescita tumorale (fenomeno del flare-up). Il flare-up va evitato mediante un trattamento iniziale con antiandrogeni.

L'utilizzo dell'LHRH antagonista è stato introdotto più di recente e ha dimostrato di ottenere più rapida deplezione del testosterone circolante e pertanto rappresenta una valida alternativa all'LH-RH analogo.

La terapia con l'antiandrogeno viene mantenuta di solito per 4 settimane poiché la terapia di associazione (Blocco Androgenico Totale, BAT) ha dimostrato solo un marginale incremento di sopravvivenza rispetto alla sola terapia con LH-RH analogo, ma è gravata da più importanti effetti indesiderati e incremento di costi.

In pazienti che desiderino limitare alcuni effetti indesiderati della deprivazione androgenica come l'impotenza e l'ipotrofia muscolare, può essere proposto l'impiego degli antiandrogeni in monoterapia dopo adeguata informazione sul possibile svantaggio nel controllo a lunga distanza della malattia.

Durante il trattamento con LH-RH analogo è necessario valutare l'avvenuta soppressione del testosterone plasmatico (almeno < 50 ng/dl, meglio se < 20).

La deprivazione androgenica (ADT), comunque ottenuta, è in genere ben tollerata, ma non scevra da effetti collaterali (vampate di calore, perdita della potenza e della libido, fatigue, riduzione della massa muscolare, osteoporosi, anemia, depressione e sintomi neurologici), che possono ripercuotersi sullo stato di salute generale del paziente e sulla sua qualità di vita.

Oltre a questi effetti collaterali, negli ultimi anni è cresciuta l'attenzione della comunità medica nei confronti della cosiddetta "sindrome metabolica", correlata all'ADT e contraddistinta da un incremento dei livelli ematici di colesterolo, LDL e trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa e ridotta tolleranza glucidica. Tale sindrome si associa ad aumentato rischio cardio-vascolare e a sviluppo di diabete mellito di tipo II.

Il trattamento intermittente con LH-RH analogo nella malattia metastatica è considerato approccio alternativo proponibile solo a pazienti con basso carico di malattia e asintomatici, che desiderino limitare gli effetti indesiderati, pur in assenza di dimostrazione di equivalente outcome a lungo termine rispetto al trattamento continuativo.

Risultati degli studi CHAARTED e STAMPEDE, forniscono un solido supporto alla possibilità di migliorare la sopravvivenza dei pazienti hormone-naive metastatici, con malattia ad alto volume alla diagnosi, mediante l'aggiunta di Docetaxel alla terapia ormonale standard.

Pazienti ad alto volume sono definiti quelli con almeno 4 lesioni ossee di cui almeno 1 al di fuori dello scheletro assile e/o malattia viscerale.

Il beneficio associato al docetaxel è incerto nei pazienti con malattia a basso volume, sebbene la controindicazione in questi pazienti all'uso del docetaxel non sia assoluta come ribadito dalle linee guida AIOM, anche rispetto ai limiti della definizione di volume usata (un paziente potrebbe avere numerose lesioni ma tutte concentrate nello scheletro assile e quindi essere classificato come paziente a basso volume di malattia).

Nella malattia ormono-sensibile metastatica un vantaggio di sopravvivenza è stato dimostrato con diversi agenti orali ormonali quali l'abiraterone, che è approvato dall'EMA solo nell'alto rischio, ma non rimborsato in Italia, apalutamide ed Enzalutamide che sono approvati e rimborsati indipendentemente dalla classe di rischio e dal volume di malattia

Nella malattia ormono-sensibile metastatica un vantaggio in sopravvivenza è stato dimostrato con diversi agenti orali ormonali quali l'abiraterone, che è approvato dall'EMA solo nell'alto rischio, ma non rimborsato in Italia. Apalutamide ed Enzalutamide sono approvati e rimborsati indipendentemente dalla classe di rischio e dal volume di malattia. Nei pazienti trattati con docetaxel per la malattia ormonosensibile in risposta o in stabilità al termine del trattamento con docetaxel è possibile valutare un trattamento sequenziale con enzalutamide o apalutamide anche se rispetto a questa indicazione i dati a nostra disposizione non consentono una raccomandazione forte pertanto l'uso dei nuovi agenti ormonali dopo la chemioterapia deve essere valutato caso per caso a discrezione del clinico .

I pazienti con alto volume de novo potrebbero beneficiarsi del trattamento di combinazione con docetaxel + abiraterone (sulla scorta del miglioramento della sopravvivenza globale riportato dallo studio PEACE-1) o docetaxel + darolutamide (sulla scorta del miglioramento della sopravvivenza globale riportato dallo studio ARASENS) ma ad oggi in Italia questa combinazione non è ancora rimborsata . AL momento della stesura del PDTA esiste un programma di NPP per la tripletta con darolutamide

Il Trattamento di prima linea della malattia “castration resistant” non metastatica (CRPC)

Recenti studi hanno dimostrato che l'apalutamide, la darolutamide e l'enzalutamide ritardano la comparsa delle metastasi e determinano un vantaggio in sopravvivenza nei pazienti CRPC, M0 (assenza di metastasi) e con PSADT <10 mesi. I pazienti arruolati in questi studi sono stati stadiati con TC e scintigrafia ossea e sono risultati liberi da metastasi; recentemente a questo tipo di paziente è offerta una indagine di secondo livello quale PET-PSMA o colina al fine di identificare una eventuale metastasi. Il paziente M0 alle metodiche convenzionali e M1 alla PET non è da considerarsi ineleggibile in senso assoluto all'uso di uno dei 3 farmaci approvati nel setting M0CRPC ad alto rischio, come da scheda tecnica. Attualmente l'apalutamide, l'enzalutamide e la darolutamide sono rimborsati dal SSN in questo setting e prescrivibili dopo discussione GOM.

Il Trattamento di prima linea della malattia metastatica “castration resistant” (mCRPC)

I pazienti metastatici resistenti alla castrazione e affetti da malattia asintomatica o paucisintomatica, possono essere trattati in prima linea con abiraterone acetato (1000 mg/die per os, in associazione a

Prednisone 5 mgx2/die per os, continuativamente fino a progressione) oppure Enzalutamide (160 mg al giorno per os) in presenza di controindicazioni all'uso di una chemioterapia con docetaxel o qualora si ritenga preferibile differire l'uso della chemioterapia.

Il Docetaxel resta lo standard chemioterapico di prima linea in particolare nel paziente sintomatico e/o metastasi viscerali. La risposta al trattamento deve essere effettuata con esami strumentali (da ripetere lo stesso esame radiologico o nucleare eseguito precedentemente), sintomi (dolore in particolare) e valore del PSA, tenendo presente che un iniziale e lieve aumento del PSA nei primi 2/3 mesi non deve fare interrompere la terapia utilizzata (temporaneo PSA flare) soprattutto se associato ad un beneficio clinico. La terapia con LH-RH analogo viene proseguita in corso di chemioterapia, con lo scopo di agire sulle cellule tumorali ancora sensibili al testosterone.

Il Trattamento di seconda linea della malattia metastatica “castration resistant” (mCRPC)

Nei pazienti con malattia metastatica, resistente alla castrazione, in progressione dopo un trattamento di prima linea, può essere preso in considerazione un trattamento di seconda linea in funzione dell'eventuale precedente terapia utilizzata in prima linea.

Nei pazienti pre-trattati con docetaxel le possibilità terapeutiche prevedono l'uso di uno dei due nuovi agenti ormonali, dell'abiraterone acetato o di enzalutamide o di un'ulteriore linea chemioterapica con Cabazitaxel, efficace anche dopo 2 precedenti linee di terapia (ormono o chemioterapia). Il cabazitaxel (vs abiraterone o enzalutamide) è sempre da preferire nei pazienti che abbiano già fatto abiraterone o enzalutamide e fit a ricevere questo chemioterapico

Il Radium-223 può essere considerato una delle opzioni terapeutiche possibili nei pazienti con metastasi ossee sintomatiche, in assenza di metastasi viscerali o linfonodali “bulky” (> 3 cm), dopo 2 linee precedenti e non in associazione ad abiraterone, in relazione ad una aumentata tossicità emersa dalle evidenze cliniche. Il farmaco viene somministrato per via endovenosa in Medicina Nucleare da personale esperto (una volta al mese per 6 volte).

Maggiori aspettative sono riposte dall'uso della terapia radiometabolica a base di Lutezio-PSMA-617, in grado di prolungare la sopravvivenza globale e somministrabile in pazienti con PET-PSMA positiva e che abbiano ricevuto almeno 1 linea di trattamento a base di tassani e un agente ormonale inibitore della via degli androgeni (come abiraterone, enzalutamide o darolutamide.)

Il 30.3.2022 L'AIFA ha approvato la rimborsabilità di olaparib come monoterapia nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione con mutazioni BRCA1/2 (germinale e/o somatica), in progressione dopo una precedente terapia con un nuovo agente ormonale (enzalutamide o abiraterone). Questa approvazione apre l'era della medicina di precisione anche nel tumore della prostata. Nello studio di fase III PROfound, pubblicato sul 'New England Journal of

Medicine', olaparib ha più che triplicato la sopravvivenza libera da progressione radiologica, con una mediana di 9,8 mesi rispetto a 3 mesi con enzalutamide o abiraterone . Olaparib, inoltre, ha ridotto il rischio di morte del 31%, con una sopravvivenza globale mediana di 19,1 mesi rispetto a 14,7 mesi con l'agente ormonale. E sono favorevoli anche i dati sulla qualità di vita, aspetto molto importante da considerare soprattutto nella fase metastatico. Il test BRCA, eseguito su DNA libero circolante o su tessuto tumorale, rappresenta uno step fondamentale nella diagnosi e nella decisione del trattamento del carcinoma prostatico metastatico, come stabilito anche nelle Raccomandazioni dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Il test BRCA per la mutazione germinale dovrebbe essere praticato rigorosamente solo nei casi previsti dal PDTA Tumori eredo-familiari. Circa il 10% degli uomini presenta infatti una mutazione dei geni BRCA, consentendo di pianificare un percorso terapeutico adeguato, grazie alla disponibilità di una terapia mirata efficace e ben tollerata come olaparib

Non esistono ad oggi studi di confronto tra trattamenti approvati, né esistono marcatori predittivi di risposta certi ed accessibili nella pratica clinica (ci sono studi in corso per valutare l'espressione di ARV7, BRCA, RB, la cui positività indicherebbe una malattia più aggressiva). I risultati dell'olaparib aprono la strada alla oncologia di precisione.

L'uso degli inibitori di parp in combinazione con nuovi agenti ormonali ha portato alla recente approvazione da parte di EMA di due combinazioni nel trattamento di prima linea per la malattia castration resistant : olaparib+ abiraterone sulla scorta dei dati dello studio PROPEL che ha mostrato un vantaggio ma solo in PFS nella popolazione non selezionata per la mutazione mentre l'altra combinazione abiraterone+ niraparib approvata da EMA sulla scorta dei dati dello studio Magnitude ha mostrato un vantaggio solo nei pazienti portatori di mutazione genetica . Per entrambe le combinazioni ad oggi esiste un programma di NPP attivo . Recentemente sono stati pubblicati i dati dello studio TALAPO2 che mostra un vantaggio per la combinazione talazoparib+ enzalutamide in una popolazione di pazienti non selezionati per la mutazione .

Al momento la scelta del farmaco si basa sulle caratteristiche della malattia, le condizioni generali del paziente e le sue comorbidità, la risposta e la tolleranza al precedente trattamento.

Il denosumab è prescrivibile per ridurre l'osteoporosi durante l'ormonoterapia (in assenza di metastasi ossee) alla dose di 60 mg ogni 6 mesi mentre alla dose di 120 mg mensile è somministrato nei pazienti CRPC con lesioni ossee; in questi ultimi pazienti possono essere utilizzati anche i bifosfonati (acido Zoledronico) solo in presenza di controindicazioni specifiche al denosumab (superiore).

RT nella malattia metastatica.

Nella fase metastatica la radioterapia può essere utilizzata a finalità palliativa antalgica su lesioni ossee dolenti o con compressione midollare, e a finalità ablativa su lesioni linfonodali, polmonari o in altre sedi in pazienti selezionati. La scelta della sede, dose totale e dose per frazione viene valutata sul singolo paziente in base ai sintomi, storia clinica ed estensione di malattia. Una condizione particolare è rappresentata dai pazienti oligometastatici nei quali un trattamento locale può essere potenzialmente curativo. Tale condizione è stata ampiamente valutata ed esaminata all'interno dell'Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia clinica (AIRO), fino alla stesura di un position paper da parte di AIRO sulla radioterapia ablativa nel tumore della prostata oligometastatico. Nell'ambito dei pazienti prostatici oligometastatici sono stati individuati e valutati quattro scenari principali per i quali l'AIRO ha espresso un consenso formale sull'uso della RT ablativa: 1) quello di un paziente oligometastatico alla diagnosi con < 3 lesioni metastatiche sincrone ossee o linfonodali extra-pelviche, in cui in alternativa alla sola ADT, può essere proposta una RT con intento radicale su primitivo e sedi di metastasi in associazione all'ADT; 2) quello di un paziente oligo-ricorrente sensibile alla castrazione, con < 3 lesioni (linfonodali o ossee) e tumore primitivo controllato, in cui in alternativa all'ADT, per differire il trattamento ormonale, può essere proposta una RT con intento ablativo sulla sede metastatica; anche questo è un trattamento da considerare sperimentale da valutare magari nei pazienti desiderosi di conservare la loro vita sessuale 3) quello di un paziente oligometastatico resistente alla castrazione, asintomatico o paucisintomatico con < 3 lesioni all'imaging metabolico, un tempo di raddoppiamento del PSA > 6 mesi e tempo di insorgenza della resistenza alla castrazione > 12 mesi, al quale come alternativa agli ARTA per differire il trattamento sistemico, può essere offerta una RT con intento radicale sulle sedi metastatiche; o nel caso di un paziente candidato a ricevere ADT+ARTA, può essere offerta una RT con intento radicale sulle sedi metastatiche insieme al trattamento sistemico; 4) quello di un paziente oligometastatico resistente alla castrazione in trattamento con ARTA da almeno 6 mesi con < 2 lesioni in oligoprogressione, al quale può essere proposta una RT con intento radicale in alternativa alla modifica del trattamento sistemico in corso.

Programma di controlli per pazienti con neoplasia prostatica metastatica

Il follow-up è sicuramente personalizzato nel senso che la frequenza delle visite e degli esami in corso di trattamento varia in relazione alle condizioni del paziente, gravità del dolore e di altri sintomi, malattie concomitanti, andamento del PSA e delle lesioni valutabili radiologicamente

(fig 6). I farmaci ormonali e chemioterapici possono manifestare effetti indesiderati diversi in relazione al loro meccanismo d'azione e la loro intensità può variare molto in ciascun paziente in base all'età, condizioni generali e malattie concomitanti.

Il trattamento di scelta (tipo di farmaci, dosaggi e intervalli fra le somministrazioni) ed eventuali trattamenti aggiuntivi (uso bifosfonati, denosumab, vertebroplastica, etc.) sono fortemente condizionati da svariati fattori clinici quali le condizioni generali del paziente e autonomia funzionale, la presenza di comorbidità (soprattutto cardiovascolari e renali), la presenza o meno di sintomi legati alla malattia, la risposta ai trattamenti precedenti

Figura 6. Programma di controlli per la malattia avanzata

CATEGORIE	VALUTAZIONI PRINCIPALI	VALUTAZIONI AGGIUNTIVE
Recidiva biochimica trattata con terapia endocrina	- Visita +PSA ogni 2-3 mesi - Scintigrafia ossea ogni 12 mesi o se incremento del PSA - TC torace-addome pelvi ogni 12 mesi o se incremento del PSA - PET PSMA in casi selezionati	- Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 12 mesi - Visita cardiologica ogni 12 mesi o in base all'evoluzione clinica
Malattia metastatica in terapia endocrina	- Visita + PSA + esami ematochimici ogni 4-6 mesi - Scintigrafia ossea ogni 6-12 mesi o in base ad andamento del PSA e alla clinica - TC torace-addome pelvi ogni 6-12 mesi o in base all'andamento del PSA e alla clinica - PET PSMA in casi selezionati	- Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 12 mesi - Visita cardiologica ogni 12 mesi o in base all'evoluzione clinica

Malattia metastatica in terapia con Chemioterapia/ormonoterapia di nuova generazione	- Visita + PSA + esami ematochimici ogni ciclo - Scintigrafia ossea ogni 6 mesi o in base ad andamento del PSA e alla clinica - TC torace-addome pelvi ogni 4-6 mesi o in base all'andamento del PSA e alla clinica - PET PSMA in casi selezionati	- Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 12 mesi - Visita odontoiatrica se in terapia con bifosfonati o denosumab basale o in base all'evoluzione clinica - Visita cardiologica ogni 12 mesi o in base all'evoluzione clinica
--	---	---

Programma di riabilitazione e recupero della sessualità

L'intervento di prostatectomia radicale può determinare complicanze intraoperatorie, postoperatorie precoci e tardive: l'impotenza sessuale, incontinenza urinaria, la stenosi uretrale ed il linfocele ne sono un esempio. Anche la terapia ormonale, spesso somministrata per diversi anni può determinare impotenza sessuale con conseguenze psicologiche per il paziente. È opportuno strutturare nel GOM un percorso di riabilitazione e psicologico per i pazienti.

CURE PALLIATIVE

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente.

È opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore ed attivare i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia attraverso la piattaforma ROC, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < 6 mesi

Quando la malattia è in fase terminale il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando attraverso la piattaforma ROC il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative

Domiciliari, competenti per territorio, per la presa in carico con programmi di assistenza domiciliare: disponendo il ricovero presso un Hospice per un programma di assistenza palliativa residenziale.

FOLLOW UP

Qualora la malattia fosse suscettibile di trattamento chirurgico radicale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, il paziente rientrerà in un adeguato percorso di follow-up clinico-strumentale dedicato per i successivi 10 anni, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza. In caso di recidiva il paziente sarà opportunamente rivalutato dal GOM al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico.

I pazienti che vanno incontro a un trattamento esclusivo (chirurgia o radioterapia) in associazione o meno a trattamento endocrino adiuvante, vengono monitorati con dosaggio del PSA e visita urologica a cadenza semestrale (eccetto il primo controllo del PSA dopo chirurgia che deve essere dosato dopo 4-6 settimane (figura 7).

Solo in caso di aumento del PSA o di comparsa di dolori ossei o altri sintomi sospetti, si eseguiranno esami strumentali quali RM pelvi o TC addome per studiare gli organi addominali assieme alla Scintigrafia ossea, volti a valutare la presenza ed estensione di malattia locale o metastatica.

Come indagini di secondo livello, la PET/TC con Colina viene diffusamente utilizzata, sebbene vada sempre preferita la PET PSMA, specie per valori PSA sotto 1 ng/ml.

Nei pazienti che eseguono RT sulla prostata, il PSA scende lentamente dopo il trattamento raggiungendo il valore più basso anche ad un anno dal trattamento stesso. Tale valore di nadir verrà tenuto come riferimento per le misurazioni successive del marcatore. A pazienti con disturbi della funzione erettile, oltre alla visita urologica può essere offerta visita andrologica. Nei pazienti in trattamento con LH-RH analogo adiuvante, viene consigliata una densitometria ossea ogni 18-24 mesi ed eventuale somministrazione di farmaci per l'osteoporosi.

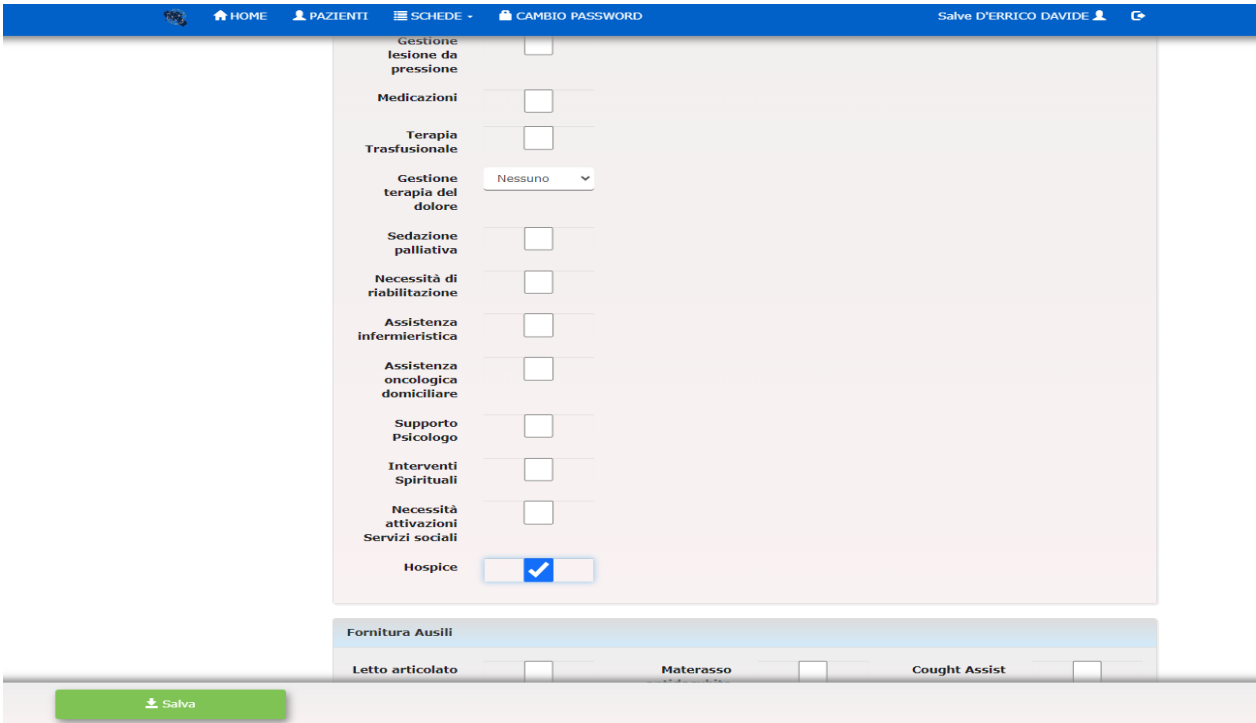
Figura 7. Programma di controlli per pazienti con neoplasia prostatica pregressa localizzata o localmente avanzata

CATEGORIE	VALUTAZIONI PRINCIPALI	VALUTAZIONI AGGIUNTIVE
-----------	------------------------	------------------------

Malattia localizzata trattata con chirurgia o RT con intento guaritivo	Visita + PSA q 3 mesi	- Visita andrologica se deficit funzione erettile
Malattia localizzata trattata con chirurgia o RT con intento guaritivo + ADT	Visita + PSA q 2 -3 mesi	- Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 12 mesi - Densitometria ossea ogni 24 mesi per controllo osteoporosi

Attivazione Hospice - piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione dell'Hospice tramite la piattaforma ROC. La richiesta è rivolta non solo ai pazienti in ricovero ordinario ma anche ai pazienti day hospital ed ambulatoriali. La richiesta viene valutata e confermata dal Centro delle Cure palliative dell'ASL del paziente così da procedere entro 48 ore successive al ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato della stessa ASL. In caso in cui non c'è disponibilità di Hospice nell'ASL del paziente, l'ASL si fa carico del paziente ed entro 48 ore successive programma il ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato di un'altra ASL. Nel 2023 si auspica l'attivazione del Dayhospice



The screenshot shows the ROC platform interface with a blue header bar containing navigation links: HOME, PAZIENTI, SCHEDA, and CAMBIO PASSWORD. The user is logged in as Salve D'ERRICO DAVIDE. The main content area displays a list of services with checkboxes for activation:

- Gestione lesione da pressione ☐
- Medicazioni ☐
- Terapia Trasfusionale ☐
- Gestione terapia del dolore: Nessuno (dropdown menu)
- Sedazione palliativa ☐
- Necessità di riabilitazione ☐
- Assistenza infermieristica ☐
- Assistenza oncologica domiciliare ☐
- Supporto Psicologo ☐
- Interventi Spirituali ☐
- Necessità attivazioni Servizi sociali ☐
- Hospice ☒

Below this list is a section for 'Fornitura Ausili' (Provision of Aids) with checkboxes for:

- Letto articolato ☐
- Materasso ☐
- Cought Assist ☐

A green 'Salva' (Save) button is located at the bottom left of the form.

Procedura generale di funzionamento dei GOM

Le attività del GOM

Le attività del GOM si basano sul principio della multidisciplinarietà ovvero quella di prevedere fin dall'inizio del percorso assistenziale il coinvolgimento di tutte le figure professionali competenti per quella patologia. In tal modo è possibile attuare una piena sinergia tra gli operatori, volta a definire in modo coordinato ed in un tempo unico il percorso ottimale per ogni singolo paziente.

I casi vengono discussi dai gruppi multidisciplinari in maniera sistematica e calendarizzata, al fine di delineare la miglior strategia terapeutica e le fasi della sua attuazione, alla luce dei Percorsi Diagnostico Terapeutici e Assistenziali (PDTA) più aggiornati (DD n. 349 del 13/09/2022 della Regione Campania).

I pazienti che vengono discussi sono coloro che hanno una neoplasia con prima diagnosi, o prima recidiva, o con sospetto diagnostico o che necessitano di ulteriori valutazioni nel corso dell'iter terapeutico.

I GOM creano percorsi dedicati per i pazienti GOM che necessitano di valutazione diagnostica al fine di scegliere in breve tempo la miglior indicazione diagnostica-terapeutica.

Percorso diagnostico GOM

Alcuni centri hanno attivato un percorso GOM con slot diagnostici dedicati, e sarebbe auspicabile che questa iniziativa si diffonda in tutti gli ospedali. Le prestazioni diagnostiche sono in regime ambulatoriale (con impegnativa).

Primo contatto con il paziente

Come definito per tutta la Rete Oncologica regionale, nel sospetto clinico di patologia oncologica, i pazienti afferriranno perché indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG), da un medico di I livello di un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] o medico dell'ASL.

L'invio del paziente ai GOM può avvenire a seguito di visita da parte di un medico del centro oncologico o direttamente da altri centri o dai medici del territorio.

Presa in carico del paziente

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti

Il case manager prenota la visita ed avvisa il paziente. La richiesta di visita al GOM per pazienti non afferenti al CORP/CORPUS di riferimento avviene attraverso la piattaforma della Rete Oncologica Campana. Il case manager del GOM prende in carico il paziente, verifica che i dati inseriti nella scheda paziente siano completi, lo conduce alla visita multidisciplinare e segue il percorso diagnostico terapeutico come previsto dal PDTA regionale.

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

E' cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alla tipologia di neoplasia ed alla stadiazione.

La riunione multidisciplinare

La riunione multidisciplinare del GOM avviene in maniera sistematica (una volta a settimana o ogni quindici giorni) e calendarizzata (sempre la stessa ora e giorno della settimana). Il GOM può svolgersi in presenza o in modalità telematica

Comunicazione al paziente

La comunicazione al paziente ha un ruolo fondamentale. Il case manager avvisa e spiega le modalità per le visite e gli eventuali esami diagnostici richiesti dal GOM, informa il paziente della data visita post-GOM e comunica con il medico l'indicazione diagnostica-terapeutica data dal GOM.

Verbali

Il referto del GOM è un documento che attesta dopo la valutazione del gruppo multidisciplinare la indicazione diagnostico-terapeutica proposta. Il verbale è composto dall'anagrafica, patologie concomitanti, terapie in corso ed anamnesi oncologica del paziente compilati dal case-manager o dal medico proponente. Durante il GOM vengono inclusi nel referto le valutazioni diagnostiche, l'indicazione e il programma. Una volta completato il referto con l'effettiva indicazione terapeutica, viene stampato e firmato dai membri che hanno discusso il caso (o per centri che effettuano riunioni telematiche viene stampato e firmato dal coordinatore del GOM e dal case-manager). Il case manager dopo la conclusione carica il referto sulla piattaforma della Rete Oncologica Campana per renderlo disponibile per gli MMG e medici segnalatori

Chiusura scheda - piattaforma ROC

La scheda della Rete Oncologica Campana di ogni paziente deve essere chiusa con l'indicazione finale del GOM che è possibile scegliere tra i diversi tipi di completamento presenti in piattaforma ROC. Il case manager ha il ruolo di chiuderla e di compilare gli indicatori richiesti.

Aperta la schermata e selezionata la voce “chiusura” il case manager procede all'inserimento delle date per gli indicatori richiesti.

Visita GOM: si intende la prima discussione multidisciplinare del paziente

Fine stadiazione: si inserisce la data di esami diagnostici richiesti dal GOM, se non sono stati richiesti esami la data della fine stadiazione corrisponde alla data della visita GOM.

Intervento chirurgico: è necessario compilarla solo con i pazienti con indicazione a chirurgia con la data dell'intervento.

Data completamento: è la data dell'ultima visita GOM dove è stata decisa l'indicazione terapeutica.

Tipi di completamento: bisogna selezionare l'indicazione data tra i campi della piattaforma. Tipi di completamento sono: **Follow-up, Chemio, Radio, Chemio-Radio, Ormonoterapia, Immunoterapia, Target therapy, Chirurgia, Sorveglianza clinico-strumentale, Indicazione al percorso oncogenetico, Non indicazione al percorso oncogenetico, Terapia radiorecettoriale (PRRT) e Ormonoterapia/Radioterapia.**

Data di inizio terapia: la data in cui i pazienti iniziano il trattamento

Data decesso: la data dell'eventuale decesso del paziente avvenuta prima dell'indicazione del GOM.

Deviazioni rispetto alle Linee Guida: il GOM completa il campo se l'indicazione differisce per ragioni cliniche da quanto previsto dalle linee guida (es. per età avanzata, comorbidità ecc)

Fuori Rete Regionale: il paziente rifiuta la proposta del GOM o vuole essere seguito extra-regione

In carico

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

-  Paziente
-  Organi di rete
-  Checklist ingresso
-  Allegati
-  Servizi territoriali
-  Chiusura
-  Stampa

* Data visita GOM

* Data completamento

Data inizio terapia

* Allegato Nessun file selezionato

Note

Deviazioni rispetto alle Linee Guida ☐

* Data fine stadiazione

* Tipo completamento

Data decesso

Data intervento chirurgico

Trasferisci
Chiudi
Fuori Rete Regionale

Per chiudere la scheda dopo la compilazione degli indicatori di chiusura, è obbligatorio caricare nella Diagnosi di dimissione il referto della discussione GOM in formato pdf e solo dopo procedere alla chiusura della scheda.

Continuità territoriale, Attivazione ADI attraverso la piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione della continuità territoriale e dell'Assistenza Domiciliare tramite la piattaforma ROC utilizzando la scheda servizi. Tale richiesta può avvenire sia per pazienti ancora in trattamento oncologico che per paziente non più in cura. In accordo con le sette ASL è stata inserita un'unica scheda dei servizi, che include le informazioni cliniche del paziente e le prestazioni richieste, così da facilitare e migliorare la presa in carico del Territorio.

In piattaforma c'è anche la possibilità di richiedere la fornitura di ausili (letto articolato, materasso antidecubito, cough assist, ventilazione meccanica a lungo termine deambulatore e comunicatore). Ai fini della richiesta è obbligatorio allegare la relazione clinica del GOM e compilare in modo completo la scheda di seguito riportata in modalità informatizzata.

Tramite la piattaforma il GOM richiedente ha la possibilità di verificare la effettiva avvenuta presa in carico dal Territorio. Il MMG inviante al GOM riceverà informativa attraverso la stessa piattaforma.

 HOME
  PAZIENTI
  SCHEDE
  CAMBIO PASSWORD
 Salve D'ERRICO DAVIDE 

Servizi

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

 Paziente
  Organi di rete
  Checklist ingresso
  Allegati
  Servizi territoriali
  Chiusura
  Stampa

Indirizzo diverso da residenza ☐

* Data presunta dimissione

* Relazione Servizi Nessun file selezionato

Il paziente è metastatico ☐

Il paziente ha effettuato tampone COVID-19 nelle 72 h precedenti? ☐

Familiari con sintomi o tampone effettuato per COVID-19? ☐

I conviventi sono stati vaccinati? ☐

Altre infezioni in atto? ☐

Se sì, specificare

Il paziente presenta sintomi riconducibili al COVID-19? ☐

Il paziente è stato vaccinato? ☐

Precedenti trattamenti attuati

Chirurgia	☐	Chemioterapia endovenosa	☐	Radioterapia	☐
Terapia oncologica orale	☐	Ormonoterapia	☐	Nessuno	☐

Aspettativa di vita (presunta)

< 10 giorni ☐ < 3 mesi ☐ 3- 6 mesi ☐ > 6 mesi ☐

Il paziente è pianamente informato dalla diagnosi ☐ Il paziente è pianamente informato della prognosi ☐ È presente un caregiver attivo ☐

Comorbidità (barrare le comorbidità presenti)

Cardiopatia organica: valvulopatie, endo-mio-pericardite, aritmie secondarie a tali patologie ☐	Cardiopatia ischemica: IMA, angina pectoris e aritmie causate da ischemia ☐
Disturbi primitivi del ritmo e della conduzione: aritmie in assenza di cardiopatia organica ed ischemica ☐	Insufficienza cardiaca congestizia da cause extracardiache: es cuore polmonare cronico, insufficienza renale ☐
Ipertensione arteriosa ☐	Accidenti vascolari cerebrali ☐
Diabete Mellito ☐	Malattie endocrine ☐
Piaghe da decubito ☐	Malattie epato-biliari ☐
Malattie osteo-articolari ☐	Malattie gastrointestinali ☐
Parkinsonismi ☐	Depressione ☐
Deficit sensoriali ☐	Anemia ☐
	Vasculopatie periferiche ☐
	Malattie respiratorie ☐
	Malattie renali ☐
	Malnutrizione ☐

Sintomi principali (barrare le caselle se compaiono i sintomi indicati)

Agitazione ☐	Angoscia ☐	Anoressia ☐
Ansia ☐	Astenia/Fatica ☐	Cefalea ☐
Confusione ☐	Delirium ☐	Depressione ☐
Diarrea ☐	Disfagia ☐	Dispepsia ☐
Dispnea ☐	Edemi ☐	Emorragia ☐
Febbre ☐	Insonnia ☐	Mucosite ☐
Prurito ☐	Xerostomia ☐	Stipsi ☐
Sudorazione ☐	Tosse ☐	Tremori/Mioclonie ☐
Vertigini ☐	Vomito/Nausea ☐	

Altre Problematiche

Alcolismo ☐ Tossicodipendenza ☐ Problemi psichiatrici ☐

INDICE DI KARNOFSKY

Indice di Karnofsky

SCALA ECOG

☐ 0 - Asintomatico (completamente attivo, in grado di svolgere tutte le attività)

☐ 1 - Sintomatico ma completamente ambulatoriale (limitato in attività fisicamente faticose ma ambulatoriale e in grado di eseguire lavori di natura leggera o sedentaria. Ad esempio lavori domestici leggeri, lavori d'ufficio)

☐ 2 - Sintomatico, < 50% a letto durante il giorno (Deambulante e capace di prendersi cura di sé, ma incapace di svolgere qualsiasi attività lavorativa. Fino a circa il 50% delle ore di veglia)

☐ 3 - Sintomatico, > 50% a letto, ma non relegato (Capace solo di cura di sé limitata, limitato al letto o alla sedia 50% o più delle ore di veglia)

☐ 4 - Relegato a letto (completamente disabilitato. Non è possibile eseguire alcuna cura personale. Totalmente limitato al letto o alla sedia)

☐ 5 - Morte

ATTIVITA' ASSISTENZIALI RICHIESTE

Nutrizione artificiale ☐

Ossigenoterapia ☐

Gestione accessi venosi già posizionati

Gestione Stomie ☐

Gestione incontinenza

Gestione catetere vescicale ☐

Gestione catetere vescicale ☐

Gestione drenaggi ☐

Gestione lesione da pressione ☐

Medicazioni ☐

Terapia Trasfusionale ☐

Gestione terapia del dolore

Sedazione palliativa ☐

Necessità di riabilitazione ☐

Assistenza infermieristica ☐

Assistenza oncologica domiciliare ☐

Supporto Psicologo ☐

Interventi Spirituali ☐

Necessità attivazioni Servizi sociali ☐

Fornitura Ausili

Letto articolato ☐

Materasso antidecubito ☐

Cought Assist ☐

Ventilazione meccanica a lungo termine ☐

Deambulatore ☐

Comunicatore ☐

Rete Cardioncologica (CardioROC)

Nella piattaforma ROC è stato attivato il servizio di valutazione cardiologica per i pazienti oncologica grave rischio cardiologico.

La rete di cardiologi ha ricevuto le credenziali ROC per accedere al nuovo servizio di valutazione. La richiesta di consulenza cardiologica può essere inoltrata dal medico oncologo o case manager del GOM di interesse tramite la compilazione di una scheda (**Figura b**). Possono essere segnalati solo i pazienti con importanti fattori di rischio cardiovascolare o precedenti eventi cardiovascolari che possono condizionare la scelta del trattamento oncologico.

Il cardiologo prenderà in carico la scheda del paziente GOM entro sette giorni dalla segnalazione e procederà al consulto cardiologico, compilando la specifica scheda di presa in carico e allegando la propria relazione (**Figura c**).

Precedenti cardiologici noti		Si	☒	No	☐
Se si specificare:					
☐	Insufficienza cardiaca	☒	Iipertensione arteriosa	☐	Infarto miocardico-cardiopatia ischemica
☐	Arteriopatia obliterante periferica	☐	Iipertensione polmonare	☐	Tromboembolismo venoso
☐	Fibrillazione atriale e altre aritmie	☐	Allungamento del tratto QT		
☒	Altro	Insufficienza valvolare mitralica di grado 1			
Il paziente assume terapia cardiologica		Si	☒	No	☐
Terapia oncologica attuale:					
☐	Chirurgia	☐	Chemioterapia	☐	Farmaci a bersaglio molecolare
Radioterapia su campo cardiaco:					
☐	Attuale	☐	Pregressa	☐	Nessuna
Trattamenti antineoplastici precedenti:		Si	☒	No	☐
Comorbidità					
☐	CKD	☐	BPCO	☐	Diabete
☐	Epatopatia	☐	Anemia		
☒	Altro	gozzo tiroideo			

Figura b

Consulenza cardiologica per paziente complesso

Anamnesi generale

* Allegato Referto [Scarica documento](#)

Fattori di rischio cardiovascolare

Diabete	☐	IperensioneArteriosa	☐	Dislipidemia	☐	Fumo	☐
Obesità	☐	Familiarità	☐				
Pressione Arteriosa:		/		mm/Hg			

Precedenti eventi cardiovascolari

Insufficienza cardiaca	☐	Iperensione arteriosa	☐	Infarto miocardico-cardiopatia ischemica	☐	Arteriopatia obliterante periferica	☐
Iperensione polmonare	☐	Tromboembolismo venoso	☐	Fibrillazione atriale e altre aritmie	☐	Allungamento del tratto QT	☐

Comorbidità

CKD	☐	BPCO	☐	Diabete	☐	Epatopatia	☐
Anemia	☐	Altro	☐				

Anamnesi farmacologica prossima e remota

Terapia oncologica attuale

Antracicline	☐	Fluoropirimidine	☐	Composti del platino	☐	Agenti alchilanti	☐
Taxani	☐	Inibitori HER 2	☐	Inibitori VEGF	☐	Inibitori BCR-ABL	☐
Inibitori del proteasoma	☐	Inibitori del checkpoint immunitario	☐	Ormonoterapia	☐	Inibitori di BRAF	☐
Inibitori di ALK	☐	Inibitori HDAC	☐	Inibitori della tirosin-chinasi di Bruton	☐	Immunoterapia CAR-T	☐
TKIs	☐	Altro	☐				

Scrivere i nomi dei farmaci:

Figura c

Valutazione per Trial Clinico

Tra gli obiettivi della Rete Oncologica Campana c'è quello di favorire l'inserimento dei pazienti in studi clinici e promuovere in modo sinergico la ricerca e innovazione in campo oncologico e per questo motivo che la piattaforma è stato inserito altro servizio: ***Trial Clinico***.

I pazienti che devono essere valutati per una terapia sperimentale, avendo dato consenso a questa valutazione, vengono inviati da qualsiasi Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) ai GOM degli altri centri per la stessa patologia per essere valutati per una terapia sperimentale (incluso studi

clinici di fase I). La richiesta giunge contemporaneamente a tutti gli altri GOM della patologia e ai centri di fase 1 aggiunti nel sistema. I GOM e i centri di fase 1 potranno prendere in carico la richiesta per valutare i criteri per l'arruolamento. Questa fase non dovrà superare i 5 giorni. Se il paziente non è arruolabile per i criteri di inclusione la richiesta viene rimessa in rete per eventuali altri protocolli di altri GOM utilizzando il tasto rimetti in rete.

La richiesta del GOM avviene con la compilazione di una scheda di segnalazione ed allegando il verbale del GOM.

Nella scheda i campi richiesti sono:

- **Il n° linee di trattamento precedenti**
- **Le condizioni cliniche del paziente (performance status ECOG)**
- **Eventuali comorbidità**
- **Candidabile ad una terapia standard. (il case manager che lo prende in carico per l'eventuale trial, nel caso di impossibilità ad arruolarlo, rinvia il paziente al centro di provenienza.**
- **Metastasi cerebrali**
- **Disponibile NGS (se è già noto lo stato di MSI e/o altri "target")**

Il case manager riceverà la segnalazione in piattaforma e con il medico responsabile del protocollo sperimentale prende in carico il paziente ed organizza una prima visita entro 5 giorni per iniziare eventuale screening per il protocollo, o in caso contrario rimetterà in rete la richiesta.

I Centri di Fase I sono: A.O.U. Federico II, I.N.T. Fondazione G. Pascale e A.O.U. Vanvitelli

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

Paziente

Organi di rete

Checklist Ingresso

Allegati

Servizi territoriali

Trial clinico

Chiusura

Stampa

N° linee di trattamento precedenti

Le condizioni cliniche del paziente

Performance status ECOG

Eventuali comorbidità ☐

Candidabile ad una terapia standard ☐

Metastasi cerebrali ☐

Disponibile NGS ☐

MSI e/o altri Target

Invia

Procedura per attivazione della valutazione da parte dei Molecular Tumor Board

La attività degli MTB regionali si inserisce nella esistente organizzazione della **Rete Oncologica Campana (ROC)**, strutturata sulle valutazioni dei Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) e sulle connessioni ospedale territorio.

I GOM Aziendali e Interaziendali istituiti presso **CORP E CORPUS della ROC** possono richiedere la valutazione da parte del MTB di riferimento, adottando i criteri stabiliti di accesso alla valutazione. La richiesta del GOM avviene con la compilazione di una scheda di segnalazione in piattaforma ROC ed allegando il verbale del GOM. Il centro deve compilare una scheda/richiesta informatizzata presente nella piattaforma ROC che riporti i parametri che consentono di individuare le caratteristiche del paziente (Tale scheda viene completata dal MTB al termine della valutazione molecolare. Il sistema di richiesta e presa in carico segue i meccanismi già in uso nella piattaforma per le attività dei GOM. Nella piattaforma viene registrata l'eventuale esecuzione del test e il risultato della valutazione con l'eventuale trattamento identificato sulla base della valutazione molecolare. Tale sistema consentirà una rendicontazione delle attività degli MTB, con cadenza bimestrale, come per tutte le altre attività della ROC.

I centri MTB in Regione attualmente attivi sono: Cardarelli, INT Pascale, AOU Federico II, AOU Vanvitelli, AOU Ruggi d'Aragona e Moscati (Avellino).

Scheda di segnalazione paziente per discussione nella riunione del Molecular Tumor Board attraverso piattaforma ROC

Struttura richiedente	
Nome Paziente	
Cognome Paziente	
Data Nascita (gg/mm/aa)	
Sesso	☐ M ☐
Etnia	☐ Caucasica ☐ Asia orientale ☐ Altro:
Data Diagnosi Malattia Metastatica (gg/mm/aa)	

Criteri di Eleggibilità	
Pazienti con malattia avanzata/metastatica che hanno ricevuto un test di profilazione genomica e che presentino quadri mutazionali che non hanno un immediato ed univoco inquadramento clinico (mutazioni rare, presenza di co-mutazioni, etc.)	SI ☐ NO ☐
Pazienti con malattia avanzata/metastatica con buon Performance Status (PS 0/1) ed un'aspettativa di vita > 6 mesi, per i quali è richiesto un test di profilazione genomica o un farmaco la cui prescrizione è di competenza del MTB (esempio test NTRK)	SI ☐ NO ☐
Pazienti con scarse opzioni terapeutiche o in rapida progressione dopo terapie standard anche con farmaci target o che abbiano esaurito le linee standard di terapia, con buon Performance Status (PS 0/1) ed un'aspettativa di vita > 6 mesi, per i quali è richiesto un test di profilazione genomica con NGS.	SI ☐ NO ☐

Disponibilità di materiale biologico	
Disponibilità di campione biologico alla diagnosi	SI ☐ NO ☐
Disponibilità di campione biologico alla progressione dall'ultima terapia (solo per pazienti pre-trattati)	SI ☐ NO ☐

Patologia	
Sede Tumore Primitivo	
Istologia	
Sedi malattia	
Intervento chirurgico su primitivo	SI ☐ NO ☐
Il paziente presenta comorbidità	SI ☐ NO ☐
Se sì, indicare quali:	☐ ☐
Si tratta di un paziente Naïve	SI ☐ NO ☐

Ruolo dei Medici di Medicina Generale (MMG) nei GOM

Un ruolo cardine nella Rete Oncologica Campana è rivestito dai Medici di Medicina Generale MMG, indispensabili in tutto il percorso del paziente, sia in fase di prevenzione primaria ed adesione a programmi di screening sia nella fase di follow-up, riabilitazione e reinserimento sociale del paziente, al fine di ottenere una reale continuità assistenziale.

Tutti i MMG possono entrare a far parte della Rete Oncologica Campana (ROC) e ottenere le credenziali di accesso alla piattaforma ROC.

Una volta ottenute le credenziali, essi potranno segnalare nuovi casi ai Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) della Rete.

I MMG possono segnalare tutti i cittadini con condizione fortemente suggestiva di patologia oncologica, i cittadini positivi a indagini di screening o i cittadini con diagnosi già accertata di tumore per indagini prescritte sul territorio. In questo modo, si crea un percorso facilitato che contribuisce a limitare decisamente il ritardo diagnostico e a indirizzare i pazienti verso i centri di riferimento.

La presa in carico del paziente viene eseguita dal case manager entro sette giorni dalla segnalazione, ma il MMG può comunque sempre verificare l'avvenuta presa in carico di un proprio assistito attraverso la piattaforma ROC.

I MMG, se lo richiedono, possono prendere parte a una riunione GOM ove viene discusso il loro paziente. La partecipazione del MMG potrebbe talora rilevarsi fondamentale nel fornire ulteriori informazioni e dati anamnestici e nel determinare un confronto con tutte le figure professionali coinvolte nel GOM.

Qualora, però, il MMG non partecipi alla riunione multidisciplinare, può accedere tramite la piattaforma ROC, al verbale del GOM di un paziente segnalato da loro, venendo, pertanto, a conoscenza del percorso diagnostico-terapeutico che un proprio assistito dovrà intraprendere.

La piattaforma ROC consente al case manager di attivare su indicazione medica l'assistenza domiciliare integrata (ADI). I servizi richiesti vengono presi in carico dall' ASL e dal Distretto di afferenza del paziente. I MMG possono verificare a questo punto l'avvenuto presa in carico di un loro assistito da parte del territorio.

Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- Il primo accesso al GOM per tumore della prostata avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campania
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico il paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, accertamento biotico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campania.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al GOM, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.

Se la procedura diagnostica non è condotta internamente al GOM, il Case Manager avrà cura di archiviare i relativi referti rapportandosi direttamente con il paziente.

- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il GOM farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- *E' indispensabile per le strutture sanitarie dotarsi di personale (data-manager), procedure operative e infrastruttura software per registrare e certificare i dati reali relativi alle tempistiche e procedure assistenziali di cui sopra*

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	S. Pignata
Primi estensori	G. Di Lorenzo, S. Pignata, G. Facchini, P. Muto, V. Borzillo, N. Riccardi, S. Perdonà, R. Di Franco, C. Buonerba, C. Cavaliere, S. Rossetti, D. Lastoria, L. Puglia, L. Formisano, G. Picinocchi
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Ferdinando Riccardi, A.O. Cardarelli Vincenzo Montesarchio, A.O. Dei Colli Cesare Gridelli, A.O. Moscati Antonio Grimaldi, A.O. Rummo San Pio Michele Orditura, A.O. S. Anna S. Sebastiano Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli Clementina Savastano, A.O.U. Ruggi Bruno Daniele, Ospedale del Mare Sabino De Placido, Federico II Gaetano Facchini. Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Mario Fusco, ASL Napoli 3 Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno Stefano Pepe, ASL Salerno Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1 Elena Fossi, ASL Benevento
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G. Piccinocchi)

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

PDTA Prostata	- Si auspica la piena l’attuazione del percorso della R.O.C. con la costituzione della commissione del “MolecularTumor Board” regionale, con ampia rappresentanza dei diversi stakeholders, al fine di regolamentare l’impiego dei test genomici per la medicina di precisione. - si auspica la presenza delle organizzazioni di volontariato in oncologia, iscritte nei registri nazionali/regionali degli ETS, ed in accordo con i criteri di accreditamento al momento vigenti nei CORPUS/CORP, AA.SS.LL. ed Hospice pubblici -Si auspica il pieno coinvolgimento del MMG nelle attività del GOM
----------------------	---