

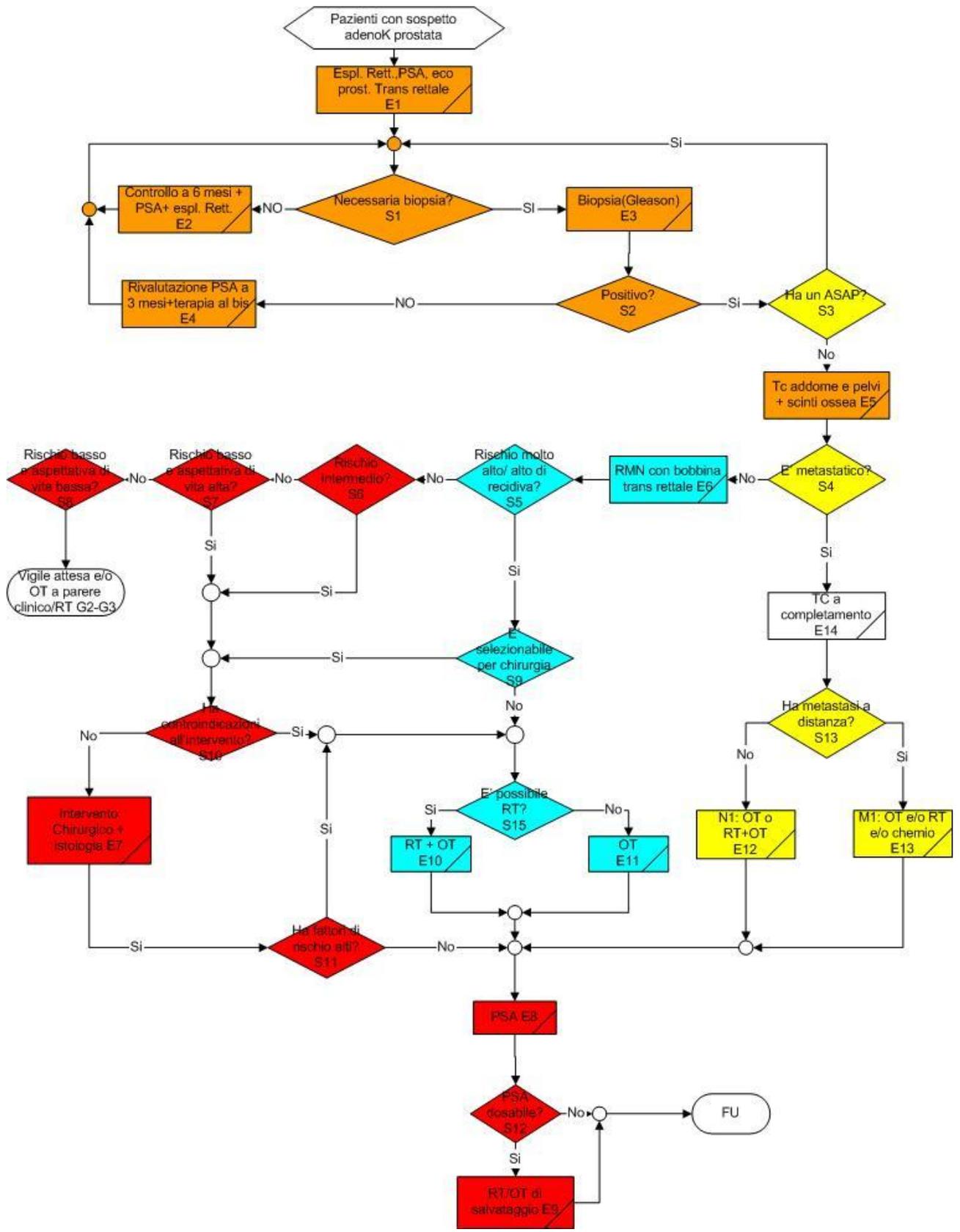
# **K prostata**

**Edizione 2010**

## INTRODUZIONE

ICD9: 185, 60.5, 60.62

Il carcinoma prostatico è una malattia in costante aumento; nel 1993 negli Stati Uniti ne sono stati diagnosticati 165 mila nuovi casi, con una mortalità di oltre 30mila, ponendolo al secondo posto tra le cause di morte per cancro nel maschio. L'incidenza nei paesi occidentali è di oltre 55 nuovi casi per 100 mila abitanti; il numero di casi attesi per anno in Italia varia tra 12 e 15 mila. Il tumore della prostata è infatti fra le neoplasie più comunemente diagnosticate, costituendo il 20% circa di tutti i tumori di nuova diagnosi. E' raramente riscontrato prima dei 40 anni, essendovi un incremento dell'incidenza e della prevalenza con l'aumentare dell'età. Queste affermazioni sono riferibili soltanto alla forma di carcinoma clinicamente manifesto, che deve essere distinto dal carcinoma incidentale (diagnosticato in modo casuale in corso di una resezione endoscopica o di una adenomectomia) e dal carcinoma latente o biologico (mirocarcinomi asintomatici diagnosticati istologicamente). Quest'ultimo è un reperto frequentissimo all'indagine autoptica essendo riscontrabile nell' 10% delle indagini autoptiche dei soggetti con età >50 anni e nell' 80% delle indagini autoptiche dei soggetti con età >80 anni. Poiché il carcinoma prostatico è asintomatico quando localmente confinato può essere diagnosticato nella sua fase guaribile mediante periodici controlli. La Società Europea di Urologia raccomanda a tutti gli uomini di età compresa tra i 50 e i 70 anni di sottoporsi annualmente a DRE (Esplorazione Digi-to-Rettale) della prostata e ad una determinazione del PSA sierico; e tale raccomandazione viene estesa agli uomini al di sopra dei 40 anni se di razza nera o se vi è una storia familiare di tumore prostatico.



Pazienti con sospetto adenocK prostata

Espl. Rett., PSA, eco prost. Trans rettale E1

Controllo a 6 mesi + PSA+ espl. Rett. E2

Biopsia(Gleason) E3

Rivalutazione PSA a 3 mesi+terapia al bis E4

Ha un ASAP? S3

TC addome e pelvi + scinti ossea E5

E' metastatico? S4

RMN con bobina trans rettale E6

Rischio molto alto/ alto di recidiva? S5

TC a completamento E14

E' selezionabile per chirurgia S9

Rischio basso e aspettativa di vita alta? S7

Rischio intermedio? S6

Rischio basso e aspettativa di vita bassa? S8

Ha controindicazioni all'intervento? S10

Intervento Chirurgico + istologia E7

E' possibile RT? S15

RT + OT E10

OT E11

N1: OT o RT+OT E12

M1: OT e/o RT e/o chemio E13

Ha fattori di rischio alti? S11

PSA E8

PSA risolvibile? S12

RT/OT di salvataggio E9

FU

## LEGENDA

**E1: Esplorazione rettale (DRE) :** è eseguita di norma in tutti i pazienti. È un esame del tutto soggettivo, e proprio perché tale necessita che siano riportati i seguenti aspetti:

- valutazione del volume prostatico: è poco accurata; è sufficiente descrivere se è presente un ingrandimento che può essere classificato in lieve, moderato o severo;
- morfologia della ghiandola prostatica: è descritta ogni variazione della conformazione attesa che include la descrizione del solco mediano e dei due profili laterali;
- consistenza del tessuto ghiandolare e presenza, dimensioni e sede di eventuali aree d'indurimento;
- vescicole seminali (se apprezzabili);
- caratteristiche della mucosa rettale (mobilità sui piani profondi, presenza di muco e/o sangue).

**PSA Antigene Prostatico Specifico:** è una serin-proteasi callicreino-simile prodotta principalmente dal tessuto prostatico e presente nel sangue. Il PSA circola nel sangue sia libero che legato a inibitori enzimatici quali l'antichimotripsina e l'alfa-2-macroglobulina.

I metodi immunometrici comunemente disponibili riconoscono il PSA libero ed il PSA legato all'antichimotripsina, mentre non riescono a misurare il PSA legato all'alfa-2macroglobulina. E' opinione di tutti gli Autori che per un livello di PSA inferiore a 4 ng/ml, l'incidenza del cancro prostatico è pari all'1,4% , mentre ad un livello di PSA superiore di 10 ng/ml, l'incidenza del cancro della prostata è pari al 53,3% (2); per cui si è d'accordo nell'affermare che in quest'ultimo caso è necessario eseguire un esame biptico. Studi precedenti hanno messo inoltre in evidenza che, nel range tra 4 e 10 ng/ml di PSA, la diagnosi differenziale tra IPB e CaP è difficile ed è per questo che oggi si riconosce l'importanza del rapporto PSA free /PSA totale. Questo è dovuto al fatto che i pazienti con neoplasia prostatica hanno una quota di PSA libero circolante ridotta rispetto ai pazienti con ipertrofia prostatica benigna.

Il valore di cut-off del rapporto PSA libero/PSA totale pari al 14%, come suggerito da alcuni Autori, è solo vagamente indicativo.

A scopo schematico si può dire che un rapporto inferiore al 10% esprime, con ogni probabilità, una patologia maligna, mentre un rapporto superiore al 20% è associato, quasi sempre, ad una patologia benigna della prostata. Non mancano, però, le eccezioni.

### **Ecografia prostatica trans rettale :**

I parametri valutabili con la TRUS sono:

- dimensioni dei principali diametri spaziali ( AP, CC, LL ) e volume ghiandolare;
- caratteristiche ecogeniche del parenchima;
- numero, dimensione e sede delle eventuali aree ipoecogene e loro rapporto con la capsula prostatica;
- stato della capsula prostatica;
- stato delle vescicole seminali.

**S1:** Si esegue biopsia se:

- PSA > 10
- PSA tra 4 e 10 e PSA ratio < cut-off.
- Esplorazione rettale positiva per nodulo aumentato di consistenza
- Ecografia prostatica trans rettale positiva per area ipoecogena

**E2:** Se non è necessaria la biopsia si eseguono i successivi controlli a distanza di 6 mesi con PSA Totale, libero, rapporto, ed esplorazione rettale.

### **E3**

- Biopsia prostatica ecoguidata: si eseguono da 6 a 14 prelievi, per via trans perineale, previa anestesia locale con carbocaina, sotto guida ecografica con sonda trans rettale. I prelievi vengono inviati, presso il laboratorio di Anatomia Patologica, ognuno in un contenitore diverso, posti su carta bibula ed identificati per sede e lato. (vedi Allegato Anat. Pat.)
- Il sistema di Gleason rappresenta il riferimento internazionale per la valutazione del grado istologico. L'attribuzione del grado si basa sull'analisi delle caratteristiche architetturali (pattern) del tessuto neoplastico. Il punteggio (score) è definito dalla combinazione del pattern primario, che è quello predominante, e di quello secondario: il suo range è potenzialmente compreso tra 2 (1 + 1) e 10 (5 + 5). (vedi allegato Anat. Pat.)

**S2** Il campione è considerato positivo per neoplasia in presenza di strutture ghiandolari (acini) a profilo irregolare, con atipie citocariologiche caratterizzate da ingrandimento nucleare e nucleolare, distribuiti in maniera disordinata nello stroma, in clusters od in singoli acini, il cui grading è individuato attraverso il sistema di Gleason.

**S3** Per ASAP (Atypical Acinar Small Proliferation) s'intende una proliferazione di piccoli acini, le cui caratteristiche cito-morfologiche ed immunoistochimiche, non sono dirimenti per una diagnosi di certezza e, pertanto, necessita di una rebiopsia. (Vedi allegato Anat. Pat)

### **E4:**

Terapia al bisogno: antinfiammatorio + alfa litico per ridurre una potenziale infiammazione prostatica che può far alzare il PSA

### **E5:**

Lo studio TC dell'addome e della pelvi con mdc ev è determinante per la stadiazione del tumore prostatico mentre non risulta significativo nella identificazione del parametro T della neoplasia. In particolare è determinante per valutare la presenza di metastasi linfonodali sia in sede pelvica che a livello delle stazioni del retroperitoneo lomboaortico.

La dimostrazione di coinvolgimenti satelliti linfoadenopatici in altri distretti (come dimostrato in valutazione retrospettive), suggerisce di estendere l'esame TC anche in sede vocale fino a livello delle stazioni linfonodali sovraclavari.

L'esame TC inoltre appare congruo per valutare l'interessamento osseo di rilevanza clinica ma non mostra la sensibilità della scintigrafia ossea/PET-Tac. La TC cerebrale può rappresentare uno studio di completamento da concordare con i componenti del GICO

**S4: METASTATICO:** una qualunque delle caratteristiche sotto elencate:

- Ogni T N1
- Ogni T, ogni N, M1

### **E6: RNM 1.5 Tesla.**

L'utilizzo della RNM sarà proponibile a breve con l'acquisizione del nuovo macchinario. (progetto di miglioramento)

**S5: RISCHIO ALTO:** una qualunque delle caratteristiche sotto elencate:

- T3a
- Gleason Score = 8-10
- PSA >20 ng/ml

**RISCHIO MOLTO ALTO** (localmente avanzato):

- T3b-T4

**S6: RISCHIO INTERMEDIO:** una qualunque delle caratteristiche sotto elencate:

- T2b-T2c
- Gleason Score = 7
- PSA 10-20 ng/ml
- $\geq 3$  biopsie positive al mapping

**S7-8: BASSO RISCHIO:** tutte le caratteristiche sotto elencate:

- T1-T2a
- Gleason Score  $\leq 6$
- PSA <10 ng/ml
- < 3 biopsie positive al mapping

La stima dell'**aspettativa di vita** è emersa come determinante nella scelta terapeutica, soprattutto quando l'opzione è la vigile attesa. L'età non può essere più considerato un parametro sufficiente in considerazione dell'aumento della vita media della popolazione generale. Pertanto l'aspettativa di vita può essere stimata usando tabelle quali Minnesota metropolitan Life Insurance tables (NCCN , MS-2).

Stadio		Punteggio Gleason		PSA (ng/mL)	
Rischio basso	T 1-2a	e	2-6	e	<10
Rischio intermedio	T 2b-2c	oppure	7	oppure	10-20
Rischio alto	T 3a	oppure	8-10	oppure	>20
Rischio molto alto	T 3b-T4				

**S9: Indicazioni alla Chirurgia negli stadi localmente avanzati**

- Tumore di piccolo volume, non fisso, non > cT3a, Performance Status ECOG  $\leq 2$ , non evidenza clinica di M+, PSA < 20 ng/ml e GS  $\leq 8$
- Controindicazioni specifiche alla RT: malattia intestinale cronica, diverticolite sintomatica, scarsa compliance del paziente, basso PS
- Rifiuto del paziente ad eseguire la RT

Il paziente deve essere informato sulla possibile necessità di dover effettuare trattamenti adiuvanti alla chirurgia (RT e/o OT).

**S10: Controindicazioni alla Chirurgia:**

- Presenza di gravi comorbidità
- Rifiuto del paziente

**E7: Intervento chirurgico + istologia**

L'intervento chirurgico radicale è rappresentato dalla **Prostatectomia Radicale** per via retropubica o perineale. Quest'intervento è destinato ai casi di neoplasia prostatica localmente confinata alla ghiandola prostatica;

La prostatectomia radicale per via retropubica: l'intervento consiste nella rimozione della ghiandola prostatica e delle vescichette seminali con successiva anastomosi della vescica all'uretra preservando la maggior parte dei meccanismi di continenza e, ove possibile, i fasci neurovascolari responsabili dell'erezione. Per quanto concerne la qualità di vita dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale, è, infatti, rilevante il problema della potenza sessuale. Va, infatti, sottolineato come, solo per malattia intraghiandolare di modesto volume, è proponibile un intervento "nerve-sparing" che, garantendo la radicalità oncologica, permette di preservare i fasci nervosi e quindi la potenza sessuale. Al contrario l'intervento chirurgico è sempre eseguito in modo di preservare la maggior parte dei meccanismi deputati alla continenza urinaria.

A proposito della continenza, bisogna dire che nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale vi può essere una transitoria incontinenza da stress. Le percentuali di continenza urinaria a distanza dall'intervento sono molto differenti secondo le singole casistiche. Nella media dei maggiori Centri circa il 95% dei pazienti hanno, dopo l'intervento, una continenza socialmente accettabile.

L'approccio perineale permette un taglio esteticamente meno invalidante, medesimi risultati funzionali ed oncologici dell'approccio retropubico, ma non permette la linfadenectomia. In casi selezionati (PSA<10, stadio clinico CT2 al massimo, controindicata in caso di patologia osteoarticolare dell'anca,) può essere eseguita. L'approccio retropubico sia esso a cielo aperto o laparoscopico permette di eseguire la linfadenectomia iliaco otturatoria

In alternativa alla chirurgia tradizionale a cielo aperto, si può considerare la prostatectomia radicale laparoscopica, una tecnica di intervento 'mininvasiva' che consiste in piccole incisioni praticate nella parte inferiore dell'addome attraverso le quali l'operatore, grazie ad un'apposita apparecchiatura, riesce ad avere un'ottima visione del campo operatorio. Rispetto all'intervento tradizionale, la laparoscopia ha una durata operatoria più lunga, tuttavia complessivamente riduce i tempi di ricovero ospedaliero e il trauma chirurgico, accelerando così il recupero del paziente e il ritorno alle consuete attività, con riduzione di degenza, costi ed incidenza delle complicanze.

**E' auspicabile che dopo adeguato training possa diventare la metodica più utilizzata**

Il pezzo operatorio viene inviato c/o Anatomia patologica per l'esame istologico.

### **S11:**

I fattori di rischio di fallimento clinico e/o biochimico dopo prostatectomia radicale, che suggeriscono l'utilizzazione della RT adiuvante, sono:

- PSA iniziale  $\geq 10$  ng/ml
- GS  $\geq 7$
- Stadio patologico  $\geq$  pT3
- Interessamento multiplo periprostatico
- Margini chirurgici positivi
- Linfonodi positivi

### **S15**

#### **Indicazioni alla RT esclusiva**

- Pazienti a basso rischio, clinicamente accertato, con aspettativa di vita  $< 10$  anni
- Pazienti a rischio intermedio, clinicamente accertato, con comorbidità che controindicano l'intervento chirurgico
- Pazienti a rischio alto o molto alto, clinicamente accertato
- Pazienti che rifiutano l'intervento chirurgico
- Consenso del paziente

## Indicazioni alla RT postoperatoria

La radioterapia postoperatoria adiuvante viene eseguita in presenza di fattori di rischio elevati e con PSA azzerato dopo prostatectomia. Da eseguire generalmente entro 6 mesi dalla chirurgia.

I dati della letteratura non danno evidenza certa che la RT postoperatoria adiuvante migliori la sopravvivenza di questi pazienti ma è in grado di aumentare il controllo locale e biochimico a 5 anni (70-90%), nei pazienti con malattia localmente avanzata: penetrazione capsulare(pT3), alto PSA(> 10) preoperatorio. margini di sezione positivi.

Vi è evidenza crescente che i fattori di rischio di fallimento biochimico, che suggeriscano l'utilizzazione della RT adiuvante. siano rappresentati da tumori con GS  $\geq 7$ , dalla presenza di margini chirurgici positivi o di interessamento multiplo periprostatico. Secondo Kupelian (IJROBP 1997) i fattori predittivi di ripresa di malattia clinica e/o biochimica dopo prostatectomia radicale sono i seguenti: PSA iniziale, Gleason, margini positivi, stato linfonodale:

	Recidiva biochimica	Recidiva locale	Metastasi
PSA pre-operatorio	0,006	-	-
Gleason	< 0,001	-	-
Margini +	< 0,001	0,0015	-
pN1	-	-	0,006

La dose totale suggerita è di 60-66 Gv somministrata al letto periprostatico; tuttavia se la malattia residua è consistente, ad esempio margini positivi multipli, è consigliato un sovradosaggio per una dose totale >70 Gy e l'utilizzo di tecniche conformazionali.

Nel caso non vi sia interessamento delle vescicole seminali e/o dei linfonodi pelvici, la positività dei margini chirurgici rappresenta l'elemento significativo che condiziona i risultati poiché, in assenza di radioterapia post-operatoria, il fallimento biochimico a 5 anni può arrivare al 60%.

I dati preliminari dello studio EORTC 22911 confermano l'ottima tolleranza e sicurezza della RT adiuvante: le tossicità acute e tardive di grado 3 sono infatti inferiori al 3% a 3 anni dal trattamento.

La presenza di linfonodi positivi alla linfoadenectomia, pur costituendo un altro fattore fortemente significativo di rischio di fallimento clinico-biochimico (essenzialmente a distanza), non può però subito implicare, allo stato attuale di conoscenza, una indicazione sicura alla RT post-operatoria, anche se rimane possibile l'opzione di una combinazione di radioterapia pelvica e ormonoterapia adiuvante da valutare caso per caso, alla luce dei suddetti effetti collaterali. Tale indicazione è attualmente oggetto dello studio RTOG 86-10.

**S12:** è dosabile se >0.4 ng/dl

## E9

### RECIDIVA BIOCHIMICA DOPO CHIRURGIA:

La **RT di salvataggio** dopo prostatectomia per risalita del PSA è consigliata solo per pazienti con fattori prognostici favorevoli: PSA < 10 ng/ml, doubling time > 10 mesi, Gleason < 7 e valori di PSA pre-trattamento RT < 1 ng/ml (livello di evidenza IIB).

Viene eseguita in genere con PSA in crescita o elevato dopo prostatectomia da verosimile ripresa locale o dimostrata recidiva clinica locale.

Nonostante la revisione della letteratura non offra valutazioni chiare e definitive per l'inclusione nelle casistiche di differenti variabili pre-trattamento, di tecniche o modalità di trattamento non omogenee, di diversi intervalli di follow-up e di definizioni di "fallimento" non univoche, la ra-

dioterapia di salvataggio è in grado di realizzare un controllo locale della malattia dimostrato da un decremento del PSA nel 70-80% dei pazienti e di un azzeramento dello stesso nel 40-50%. A 5 anni dal trattamento combinato, il 10-50% dei pazienti rimane in controllo biochimico di malattia. Il trattamento di salvataggio dovrebbe essere attuato il più precocemente possibile dal riscontro del fallimento biochimico, poiché le recidive locali hanno un'aggressività maggiore rispetto ai tumori primitivi e la persistenza locale di malattia può essere una causa significativa di disseminazione metastatica. I pazienti con PSA post-prostatectomia azzerato e PSA pre-radioterapia inferiori a 0,5 ng/ml, dovrebbero ricevere 60-66 Gy sulla loggia prostatica. Tuttavia la presenza di recidiva locale (clinica e/o biotopica e/o strumentale) richiede un dosaggio superiore a 70 Gy e quindi la necessità di utilizzare tecniche conformazionali.

Deve essere sottolineato che nei pazienti ad alto rischio di fallimento a distanza (tempo di raddoppiamento di PSA inferiore a 6 mesi, intervallo tra chirurgia e crescita di PSA inferiore a 2 anni. GS >7, vescicole seminali positive, linfonodi pelvici positivi) il trattamento radiante loco-regionale di salvataggio dovrebbe essere ragionevolmente associato a trattamento sistemico con ormonoterapia anche se non è chiaro quale possa essere l'impatto di questo trattamento sulla sopravvivenza.

Numerosi studi stanno valutando l'efficacia dell'**associazione RT di salvataggio e ormonoterapia**, tra i quali lo studio RTOG 96-01 che paragona la radioterapia di salvataggio esclusiva, Bicalutamide 150 mg/die esclusiva verso radioterapia+Bicalutamide 150 mg/die in associazione.

### **RECIDIVA BIOCHIMICA DOPO RT:**

I pazienti che mostrano una ricaduta locale o una recidiva biochimica dopo radioterapia, possono essere avviati ad un **trattamento ormonale esclusivo** che, secondo alcuni studi retrospettivi, è in grado di prolungare il tempo di comparsa delle metastasi e forse la sopravvivenza.

## **E10**

### **RADIOTERAPIA**

Procedure tecniche del trattamento radioterapico

#### **A. I Simulazione**

- Set-up: Paziente in posizione prona sul Belly Board, braccia sopra la testa  
Allineamento del paziente mediante laser longitudinale.
- Limiti provvisori campo: AP-PA superiore interspazio L5-S1 inferiore tuberosità ischiatiche laterali 1,5-2 cm dalla piccola pelvi LL anteriore davanti alla sinfisi pubica posteriore promontorio sacrale
- Riferimenti cutanei provvisori: -al centro del campo anteriore  
-al centro dei campi laterali per l'allineamento trasversale con riferimento al righello del sistema di immobilizzazione
- Acquisizione delle immagini di riferimento (campi di set-up a 0° e a 90°)
- Report in cartella della posizione del paziente rispetto al sistema di immobilizzazione (righello)

#### **B. TAC (+/- m.d.c.)**

- Posizionamento di reperi radiopachi sulla cute del paziente in corrispondenza dei riferimenti cutanei provvisori che devono coincidere con i punti di incrocio dei laser al centro dei campi anteriore e laterali
- Scansioni 3 mm a livello del T, di 5 mm sopra e sotto la lesione, da L5 fino al grande trocantere

#### **C. Piano di Trattamento**

- Contornazione:  
-CTV 1: prostata + vescichette seminali

- CTV2 : linfonodi iliaci interni, otturatori ed esterni
- OR: retto, vescica, teste dei femori, intestino tenue (post-operatorio)
- Tecnica: conformazionale o IMRT
  - PTV1: campi multipli conformati statici e/o dinamici
  - PTV2: campi multipli conformati statici e/o dinamici
- Dosi:
  - PTV1 (CTV1 + 1.3cm sotto(apice prostatico), 0.3 cm sopra, 0.8 cm radialmente):  $\geq 7020-7380$  cGy (180-200 cGy/die)
  - PTV2 (CTV2 + 1.3cm sotto(apice prostatico), 0.3 cm sopra, 0.8 cm radialmente): 4500 cGy (180-200 cGy/die)

## D. II Simulazione

- Identificazione isocentro definitivo (in base ai dati del PT)
- Riferimenti definitivi (tatuaggi) sulla cute del paziente
  - al centro del campo ( 0°)
  - al centro dei campi laterali per l'allineamento trasversale in linea con il righello del sistema di immobilizzazione
- Acquisizione delle immagini di riferimento (campi di set-up a 0° e a 90° e almeno un campo di trattamento angolato (315°))

## E. Portal Imaging

Giorno dell'inizio (prima verifica dell'immagine portale):

- Acquisizione della documentazione da allegare in cartella : campi di set-up e almeno 2 campi attivi
- Le verifiche delle immagini portali verranno eseguite 1 volta/settimana.

## RADIOTERAPIA RADICALE IN ASSOCIAZIONE AD ORMONOTERAPIA

L'ormonoterapia (OT) puo' essere modulata prima (*neoadiuvante*) o dopo la radioterapia (RT) (*adiuvante*).

L'associazione di OT e radioterapia (RT) ha un razionale radiobiologico e uno clinico [5].

Quello radiobiologico e' di tipo additivo, in quanto l'OT riduce i clonogeni cellulari per via apoptotica lasciando meno cellule da eliminare con RT, ma e' anche di tipo sopra-additivo, in quanto stimola e incrementa anche il processo apoptotico promosso dalla RT.

Quello clinico e' di diminuire le dimensioni della prostata (~ 40 – 50%), al fine di ridurre le dimensioni del campo di trattamento e quindi i volumi di tessuti sani limitrofi irradiati (retto, vescica, ), e conseguentemente la tossicita' da RT. Inoltre potrebbe incrementare il flusso ematico tumorale riducendo l'ipossia cellulare con una attivita' di potenziamento della RT.

Sono attualmente disponibili i risultati di recenti studi internazionali per la definizione del ruolo dell'associazione della OT, neoadiuvante, concomitante o adiuvante.

- **OT NEOADIUVANTE:** Lo studio RTOG 86-10 mostra, a 8 anni, un aumento significativo del controllo locale (42% vs 30%), della sopravvivenza disease-free (33% vs 21%) e sopravvivenza bNED (24% vs 10%) nel gruppo trattato con OT neoadiuvante per 2 mesi prima e durante la RT), e limitatamente ai pazienti con Gleason 2-6 anche della sopravvivenza (70% vs 52%).

- **OT CONCOMITANTE:** Il recente studio EORTC 22863 di Bolla dimostra un significativo miglioramento della sopravvivenza totale (78% vs 62%), sopravvivenza relapse-free (78% vs 40%) e recidive locali (1,7% vs 16,4%) nei pazienti a maggior rischio: cT1-2 G3, cT3-4, trattati con OT concomitante (iniziata 1 settimana prima della RT) + OT per tre anni, rispetto a quelli trattati con sola RT.

- **OT ADIUVANTE:** Lo studio RTOG 85-31 ha evidenziato un significativa riduzione delle recidive locali (23% vs 37%), delle metastasi a distanza (27% vs 37%), ed un miglioramento della sopravvivenza libera da recidive (62% vs 36%), ma non della sopravvivenza totale nei pazienti ad alto rischio trattati con RT+OT adiuvante (iniziata l'ultima settimana di RTe proseguita fino a progressione), rispetto a quelli trattati con sola RT.

La metanalisi RTOG del 2000 portava a livello di evidenza clinica l'opportunità di indirizzare ad una OT neoadiuvante di pochi mesi i casi a rischio intermedio, mentre una OT adiuvante prolungata dovrebbe essere usata nei casi avanzati e ad alta aggressività (vedi tabella)

METANALISI RTOG		
Gruppo Rischio 1	GS=2-6, T1-T2 Nx	No OT
Gruppo Rischio 2	GS=2-6, T3 Nx GS=2-6, N+ GS=7, T1-T2 Nx	OT neoadiuvante "short term"
Gruppo Rischio 3	GS=7, T3 Nx GS=, N+ GS=8-10, T1-T2 Nx GS=8-10, T3 Nx GS=8-10, N+	OT adiuvante "long term"

## E11

### Ormonoterapia

In virtù dell'elevata ormonodipendenza delle neoplasie prostatiche la riduzione dei livelli circolanti di testosterone (deprivazione androgenica), rappresenta il trattamento di scelta in pazienti con malattia metastatica e trova spazio anche nel trattamento di quei pazienti con malattia più limitata non candidabili a trattamento locale con intento curativo.

L'orchietomia bilaterale, che riduce permanentemente i livelli circolanti di testosterone a meno di 50 ng/dl, rappresenta a tutt'oggi il metodo più rapido ed economico per conseguire tale obiettivo.

Il testosterone circolante può essere mantenuto a livelli minimi anche mediante l'impiego di diversi farmaci in grado di determinare, con differenti meccanismi d'azione, una castrazione medica: gli estrogeni (diethylstilbestrol: DES), gli analoghi antagonisti dell'LH-RH (buserlin, goserelin, leuprolide, triptorelina). Gli antagonisti dell'LH-RH si sono dimostrati particolarmente efficaci a questo riguardo.

In numerosi studi controllati l'orchietomia, l'impiego di estrogeni e l'impiego di analoghi dell'LH-RH hanno dimostrato un'equivalenza in termini di sopravvivenza globale. In tempi più recenti, vi è un certo ritorno di interesse verso gli estrogeni che, se somministrati per via parenterale e particolarmente per via transdermica, darebbero trascurabili effetti collaterali ad un costo notevolmente inferiore. La castrazione medica con LH-RH analoghi può inoltre indurre, nelle fasi iniziali del trattamento, un peggioramento del dolore legato alla presenza di metastasi ossee (fenomeno del "flare-up"). Tale fenomeno può essere evitato mediante l'impiego concomitante di antiandrogeni.

### Monoterapia con antiandrogeni

Gli antiandrogeni sono stati impiegati in numerosi studi anche come singola terapia in pazienti con neoplasia prostatica avanzata. L'impiego di tali farmaci consente di preservare la funzione gonadica, prevenendo gli effetti legati alla sua soppressione e di determinare una migliore qualità di vita, benché si associ allo sviluppo di ginecomastia nel 50% circa dei casi e a comparsa di mastalgia nel 10-40% dei casi.

Una recente metanalisi, che ha preso in esame i risultati di diversi studi di comparazione fra gli effetti della castrazione e quelli dell'impiego di differenti antiandrogeni, steroidei (ciproterone

acetato) e non steroidei (flutamide, nilutamide, bicalutamide), sembra concludere che l'impiego di questi ultimi in monoterapia è inferiore rispetto alla castrazione.

Tuttavia, in alcuni recenti studi randomizzati la bicalutamide, alla dose di 150 mg/die, si è dimostrata in grado di produrre risultati comparabili a quelli della castrazione o dell'impiego di LH-RH analoghi, in combinazione con antiandrogeni, in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da malattia in pazienti con malattia localmente avanzata, e anche in fase metastatica. Pertanto l'impiego degli antiandrogeni in monoterapia può essere proposto per alcuni sottogruppi di pazienti, quali i pazienti con malattia limitata o poco aggressiva o i pazienti non candidabili a trattamento locoregionale definitivo per l'età o la presenza di comorbilità o, infine, i pazienti che desiderino evitare gli effetti della deprivazione androgenica.

### **Blocco androgenico totale**

Negli ultimi 15 anni numerosi studi hanno affrontato il problema della superiorità potenziale del blocco androgenico totale BAT rispetto alla monoterapia, con risultati contraddittori. La recente metanalisi del *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group*, che ha preso in esame i risultati di 27 studi randomizzati di confronto tra BAT e castrazione medica o chirurgica, ha dimostrato come l'impiego del BAT determini un miglioramento della sopravvivenza globale a 5 anni del 2-3% (a seconda che vengano inclusi o, rispettivamente, esclusi dall'analisi gli studi con ciproterone acetato). Tale beneficio è significativo nei pazienti sottoposti al BAT mediante antiandrogeni non steroidei. E' invece inesistente nei pazienti trattati con castrazione e ciproterone acetato, per incremento della mortalità non correlata al cancro.

L'impiego del BAT può comunque essere preferibile alla monoterapia in alcune situazioni cliniche, quali in trattamento di pazienti fortemente sintomatici o per i quali si possano prevedere effetti negativi del "flare up", per l'indubbia rapidità della risposta osservabile, specie in termini soggettivi.

### **Ormonoterapia intermittente**

L'impiego di un trattamento ormonale intermittente anziché continuativo, divenuto possibile dopo l'introduzione della castrazione medica, potrebbe consentire una riduzione degli effetti collaterali legati alla deprivazione androgenica, nonché una riduzione dei costi. Inoltre, potrebbe consentire un ritardo nell'emergenza di cloni cellulari ormonoresistenti, come dimostrato dai risultati di studi sperimentali condotti in modelli murini che, tuttavia, non hanno ancora trovato conferma nella pratica clinica.

I trials finora condotti sull'ormonoterapia intermittente con DES, LH-RH analoghi o BAT hanno concordemente dimostrato un recupero della libido e un miglioramento del senso di benessere soggettivo nei periodi di sospensione del trattamento, nonché un efficace ripristino della soppressione ormonale al momento della ripresa della terapia. Al momento attuale, tuttavia, non sono ancora disponibili i risultati di studi randomizzati di confronto che supportino la superiorità della soppressione androgenica intermittente rispetto a quella continua in termini di sopravvivenza e di qualità di vita.

**E14: vedi E5**

**E12: vedi E10**

**E13**

Nei pazienti con M+ e/o sintomatici è necessario intraprendere terapie palliative che possano migliorare la qualità della vita e, se possibile, rallentare il decorso della malattia.

### **Ormonoterapia palliativa**

Nei pazienti asintomatici o in quelli che desiderino, o in cui sia opportuno evitare il più a lungo possibile gli effetti della castrazione, può essere preso in considerazione lo schema con Antiandrogeno puro seguito da LH-RHa solo a progressione; nei pazienti sintomatici : LH-RHa + antiandrogeno puro per le prime 4 settimane, poi sospensione dell'antiandrogeno e reinserimento dello stesso a progressione. Nei pazienti fortemente sintomatici o con tumore di grosse dimensioni in cui è necessario ottenere una risposta terapeutica più precoce: LH-RHa + Antiandrogeno puro (BAT). In caso di metastasi ossee sintomatiche, l'effetto antalgico della terapia ormonale va dal 35 al 70 %. Poiché il trattamento ormonale comporta effetti iatrogeni ed effetti sulla qualità di vita, oltre ad essere legato a costi elevati, è ragionevole chiedersi se il trattamento debba essere instaurato precocemente, al momento della diagnosi di malattia metastatica, oppure se possa essere dilazionato fino al momento della comparsa di sintomi.

Gli studi condotti dal *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group* (VACURG) avevano in un primo tempo suggerito come il trattamento endocrino potesse essere dilazionato nel tempo, non avendo dimostrato differenze significative in termini di sopravvivenza fra pazienti con malattia metastatica trattati con DES (5 mg/die), DES + orchiectomia, sola orchiectomia o semplice osservazione. In particolare, per i pazienti trattati con DES si era osservata una ridotta mortalità cancro-specifica, ma una più elevata mortalità non cancro-specifica, a causa degli effetti del trattamento sull'apparato cardiovascolare (VACURG I). Uno studio successivo, in cui il trattamento con DES a tre diverse dosi (0.2, 1 e 3 mg/die) è stato confrontato con la semplice osservazione, ha tuttavia dimostrato un certo vantaggio per il trattamento immediato in termini di sopravvivenza (VACURG II).

Più recentemente il *Medical Research Council (MRC) Prostate Cancer Working Party Investigators Group*, in uno studio randomizzato condotto in pazienti con malattia localmente avanzata o in pazienti asintomatici con malattia metastatica, ha dimostrato un vantaggio per il trattamento immediato, associato con una significativa riduzione della mortalità cancro specifica e con un significativo prolungamento della sopravvivenza.

### **Radioterapia palliativa**

Al pari di ogni altra neoplasia con tendenza alla diffusione sistemica, la radioterapia esterna svolge un ruolo palliativo importante anche nel cancro metastatico della prostata.

Può essere eseguita con fasci esterni o con radionuclidi (radioterapia metabolica).

### **RT a fasci esterni**

La radioterapia palliativa esterna per dolore metastatico risulta efficace nella maggior parte dei soggetti, indipendentemente dall'istologia del tumore e dal rapporto "dose / timing". La scomparsa completa del dolore si ottiene all'incirca nell'80% dei casi.

Le tecniche di somministrazione variano ampiamente: dall'ipofrazionamento, somministrata in seduta singola, sino a 20 trattamenti ripartiti in 4 settimane.

Un trattamento palliativo standard prevede 20 Gy in 5 frazioni su 5 giorni su volume metastatico modesto mentre, per volumi maggiori (come la pelvi, prossima all'intestino) sono indicati 30 Gy in 10 frazioni.

### **RT metabolica**

Alcuni radiofarmaci quali lo Stronzio-89 cloruro ( $^{89}\text{Sr}$  cloruro), il Samario-153 ( $^{153}\text{Sm}$  EDTMP), il Renio-186 etidronato ( $^{186}\text{Re}$  HEDP), possono essere vantaggiosamente usati nel trattamento del dolore da metastasi ossee nei casi refrattari ad altri tipi di terapie. L'indicazione per questo tipo di terapia è la presenza di metastasi ossee in più di una sede, associata a reazione osteoblastica dimostrabile con scintigrafia ossea. Lo  $^{89}\text{Sr}$  è un emettitore  $\beta$  con energia media di 1.4 MeV, percorso medio nel tessuto di 2.4 mm ed emivita di 50.5 giorni. Il  $^{153}\text{Sm}$  emette particelle  $\beta$  di energia media 0.23 MeV con range nel tessuto di 0.6 mm, fotoni gamma di 0.103 MeV ed emivita di 1.9 giorni. Il  $^{186}\text{Re}$  emette particelle  $\beta$  con energia di 0.3 MeV con range nel tessuto di 1.1 mm,

fotoni gamma di 0.137 MeV, e ha una emivita di 3.7 giorni. Questo tipo di terapia viene eseguita mediante somministrazione e.v. di  $^{89}\text{Sr}$ -cloruro, attività 150 MBq (4mCi), o di  $^{53}\text{Sm}$  EDTMP, attività 37 MBq/kg (1 mCi/kg) o di  $^{86}\text{Re}$  HEDP attività di 1295 MBq (35 mCi). Il trattamento può essere ripetuto ad intervalli di 3 – 12 mesi in caso di ripresa del dolore, tenendo conto che generalmente la risposta al secondo e ai successivi trattamenti può essere inferiore a quello evidenziato in occasione della prima somministrazione. In generale, la remissione della sindrome dolorosa si manifesta nel 60-80% dei casi e da 1 a 3 settimane dopo il primo trattamento. La durata della risposta può essere di alcuni mesi; la ripresa del dolore giustifica la ripetizione del trattamento, se c'è stata risposta alla prima somministrazione. Controindicazioni al trattamento sono tutte le situazioni in cui l'emoglobina è  $<9$  g/dl, i globuli bianchi  $<4000/\text{mm}^3$ , le piastrine  $<100.000/\text{mm}^3$ , il filtrato glomerulare  $<30\text{ml}/\text{min}$ . La complicanza più grave è la trombocitopenia, che può condurre a severi fenomeni emorragici. Per fortuna solitamente regredisce dopo un nadir di 15-20 giorni dalla somministrazione. La terapia radiometabolica non è efficace nelle situazioni di compressione midollare acuta o cronica o in presenza di fratture patologiche. Il trattamento deve essere sempre preceduto da una scintigrafia ossea da effettuare entro 8 settimane dall'inizio della terapia, in modo da documentare la presenza di lesioni ossee con aumento di attività osteoblastica. L'esame clinico deve documentare la corrispondenza tra la sede delle lesioni e le proiezioni del dolore. La presenza di lesioni osteosclerotiche all'esame radiologico costituisce una controindicazione, in quanto l'aumento della densità ossea spesso non corrisponde ad un incremento di captazione dei radionuclidi da parte del tessuto osseo. Il trattamento può essere associato a campi limitati di radioterapia esterna; l'impiego di campi estesi di irradiazione è invece controindicato in associazione con la terapia radiometabolica. Eventuali chemioterapie mielosoppressive devono essere sospese almeno 4 settimane prima della somministrazione di  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{53}\text{Sm}$  EDTMP o  $^{86}\text{Re}$  HEDP. La ripresa di tali terapie mediche deve avvenire almeno a 6-12 settimane di distanza dalla somministrazione di radioisotopi, per evitare una severa mielosoppressione. È necessario controllare il quadro ematologico e biochimico almeno una settimana prima dal trattamento ed è opportuno monitorare la crasi ematica per un certo tempo, in quanto gli effetti collaterali più comuni sono la leucopenia e la piastrinopenia, che si manifestano, di solito, da 4 a 6 settimane dall'iniezione dei radioisotopi. In genere, la ripresa midollare avviene in un periodo da 4 a 6 settimane, se la riserva midollare è conservata. Concomitanti trattamenti con bifosfonati possono ridurre la captazione di questi radionuclidi nelle metastasi ossee e ridurre l'effetto di palliazione del dolore. È raccomandabile un intervallo minimo di 48 ore tra la somministrazione di  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{53}\text{Sm}$  EDTMP, o  $^{86}\text{Re}$  HEDP e l'assunzione di fosfonati

### **Chemioterapia**

Ha finora condotto a risultati terapeutici modesti. Nuove combinazioni farmacologiche, dimostrate si notevolmente attive in studi clinici non controllati, hanno recentemente ridestato l'interesse per questa modalità terapeutica.

Nell'ambito dei farmaci attivi nel trattamento del carcinoma prostatico annoveriamo estramustina, antracicline e mitoxantrone, ciclofosfamide, etoposide, alcaloidi della vinca e taxani. Numerosi studi di fase II pubblicati, pochi gli studi randomizzati.

Due studi di fase III pubblicati dimostrano come l'associazione di mitoxantrone e prednisone ottenga un buon effetto palliativo in termini di controllo del dolore (con conseguente miglioramento della qualità della vita) superiore a quello ottenibile con la somministrazione del solo prednisone. Non vi è, tuttavia, differenza per quanto attiene a remissioni obiettive e durata delle medesime. Le combinazioni più promettenti sono quelle di estramustina con taxani; studi randomizzati di fase III volti a dimostrarne l'efficacia terapeutica sono attualmente in corso. Più di recente sono stati completati studi di fase III con somministrazione settimanale o trisettimanale con taxotere in monosomministrazione o in associazione con estramustina che hanno dimostrato per la prima volta un beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti ormonorefrattari.

### **Terapia palliativa con difosfonati**

Il tessuto osseo è sede predominante di localizzazione secondaria da neoplasia prostatica. Poiché la maggioranza dei pazienti con carcinoma prostatico avanzato presenta lesioni ossee come unica sede di disseminazione sistemica di malattia, il trattamento specifico delle metastasi ossee, avente come scopo il controllo del dolore e la prevenzione delle complicanze scheletriche, riveste in questa patologia una particolare importanza. Le possibilità terapeutiche si sono recentemente arricchite con l'introduzione dei bifosfonati. I bifosfonati sono analoghi del pirofosfato in grado di inibire l'attività osteoclastica attraverso svariati meccanismi:

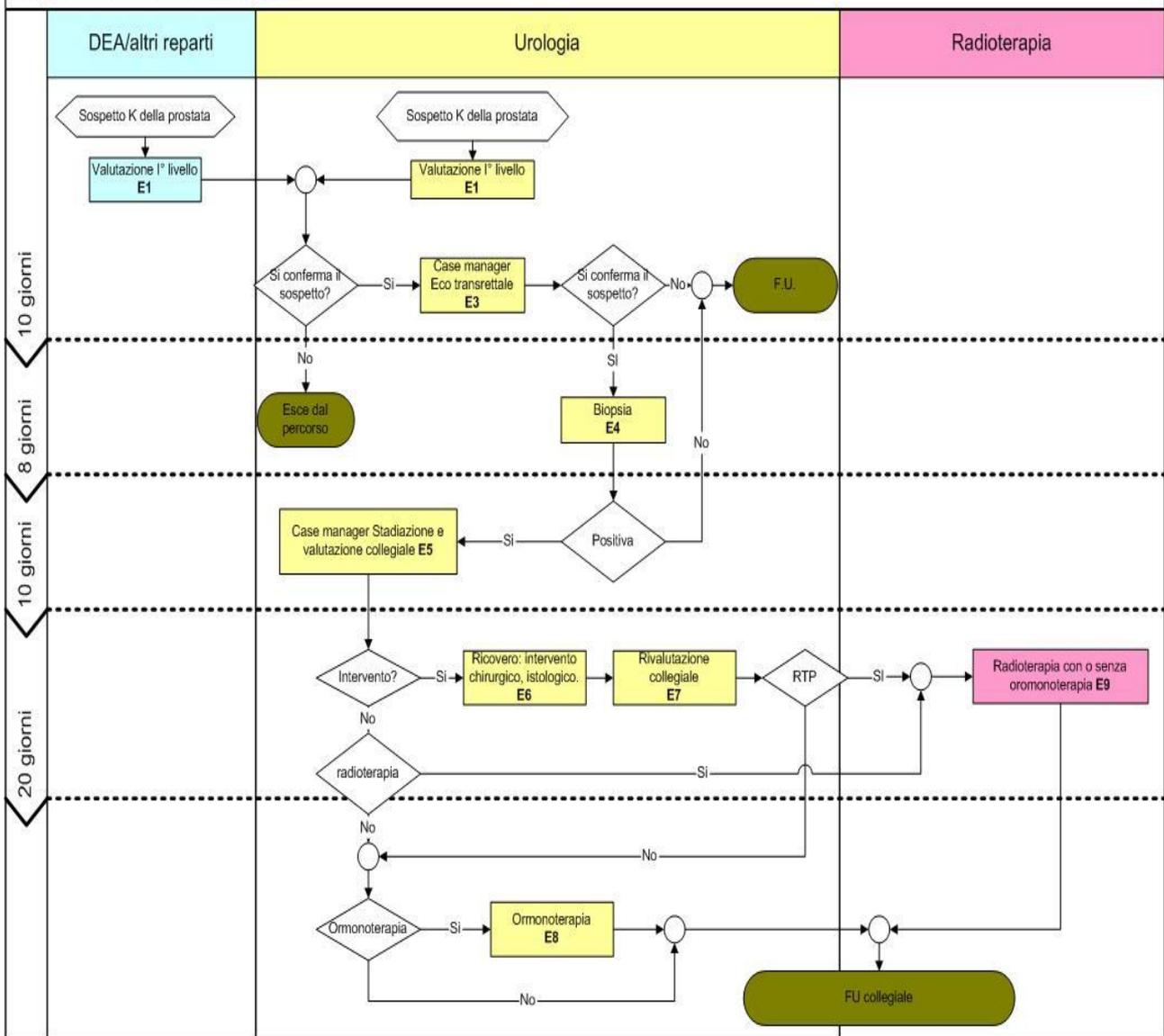
- 1) inibizione dell'osteoclastogenesi
- 2) induzione dell'apoptosi dell'osteoclasta maturo
- 3) ostacolo meccanico all'osteolisi della matrice ossea

Da quanto sopra esposto, si evince come vi sia un razionale per l'impiego dei bifosfonati nel trattamento del carcinoma prostatico metastatico. Nell'ambito dei bifosfonati attualmente disponibili in commercio, l'acido zoledronico è il più potente. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio di fase III che ha reclutato 643 pazienti con metastasi ossee, randomizzati a ricevere, in doppio cieco, acido zoledronico ai dosaggi di 4 e 8 mg e placebo. Questo studio ha dimostrato come l'aggiunta di acido zoledronico al trattamento antineoplastico convenzionale dia luogo ad una riduzione del 25%, statisticamente significativa, della probabilità di insorgenza di complicanze scheletriche rispetto al placebo, ad una riduzione del numero complessivo di complicanze scheletriche e ad un prolungamento di circa 5 mesi della mediana del tempo all'insorgenza del primo evento scheletrico. La dose raccomandata è 4 mg in infusione endovenosa della durata di 15 minuti.

### **Follow-up:**

- Visita urologica con esplorazione rettale ogni 3 mesi per i primi due anni e ogni sei mesi dal terzo anno in poi
- PSA ogni tre mesi per i primi due anni, ogni sei mesi dal terzo anno in poi
- TAC ad domino-pelvica ogni anno per 3 anni
- Scintigrafia ossea ogni anno per 5 anni

Percorso adenoK della prostata



E1: valutazione e I visita DEA/Ambulatorio Urologico

E2: qualora il consulente urologo evidenzi una urgenza clinica decide il ricovero c/o reparto di urologia

<b>CHI</b>	<b>ATTIVITA' MEDICHE</b>	Medico PS: richiede valutazione urologica. Medico Urologo: effettua la consulenza o se in ambulatorio la I visita. Richiede Es ematochimici
	<b>ATTIVITA' INFERMIERISTICHE</b>	Supporta l'esecuzione degli esami ed assiste il medico. Archivia la documentazione
	<b>ALTRI collaboratori</b>	
<b>COSA</b>	<b>ESAMI ED INTERVENTI</b>	Valutazione clinica ed eventuali esami ematochimici
	<b>FARMACI</b>	
	<b>INFORMAZIONE ED EDUCAZIONE AL PAZIENTE E FAMIGLIA</b>	Informazioni sullo stato di salute ed eventuale richiesta di consenso per ulteriori step
	<b>DIETA ED ATTIVITA' FISICA</b>	
<b>DOCUMENTI</b>	<b>DOCUMENTAZIONE CLINICA DA PRODURRE</b>	Referto dell'esame e della visita
<b>OBIETTIVI</b>	<b>TRAGUARDI SANITARI</b>	Identificazione dei pazienti con possibile K prostatico
<b>RISCHIO</b>	<b>VALUTAZIONE DEL RISCHIO</b>	

E3. Eco prostatica transrettale. Sede ambulatorio urologico e ambulatorio radiologico.

<b>CHI</b>	<b>ATTIVITA' MEDICHE</b>	Medico radiologo: esegue esame ecografico e refertazione per i pazienti esterni e per reparti differenti dall'urologia. Prende visione del PSA eseguito nel precedente episodio. Medico urologo: esegue esame ecografico solo per i pazienti ricoverati in urologia, refertazione, esegue eventuale biopsia. Le prestazioni esterne e sono a carico della radiologia.
	<b>ATTIVITA' INFERMIERISTICHE</b>	Supporta l'esecuzione dell'esame.
	<b>ALTRI collaboratori</b>	
<b>COSA</b>	<b>ESAMI ED INTERVENTI</b>	Ecografia transrettale, visione del PSA eseguito
	<b>FARMACI</b>	
	<b>INFORMAZIONE ED EDUCAZIONE AL PAZIENTE E FAMIGLIA</b>	Informativa verbale sulle modalità di esecuzione dell'esame
	<b>DIETA ED ATTIVITA' FISICA</b>	Preparazione con piccolo clistere di pulizia, che il paziente acquista in farmacia, circa 2-3 ore prima dell'esame. Un'ora prima dell'esame deve bere 1 l di acqua
<b>DOCUMENTI</b>	<b>DOCUMENTAZIONE CLINICA DA PRODURRE</b>	Referto dell'esame
<b>OBIETTIVI</b>	<b>TRAGUARDI SANITARI</b>	Identificazione dei pazienti con possibile K prostatico
<b>RISCHIO</b>	<b>VALUTAZIONE DEL RISCHIO</b>	

E4: biopsia. Il prelievo viene eseguito in urologia ed inviato in anatomia patologica per lo studio istologico. L'esame è eseguito in sala operatoria qualora le condizioni del paziente lo richiedano (polipatologia, TAO, rebiopsia...)

<b>CHI</b>	<b>ATTIVITA' MEDICHE</b>	Medico urologo: effettua il prelievo istologico per via trans perineale, ecoguidato. Anatomo patologo: effettua l'esame istologico e se necessario con integrazione immunomorfologica. Stila il referto. Anestesista: assistenza qualora necessario (paziente complicato/anticoagulato)
	<b>ATTIVITA' INFERMIERISTICHE</b>	Supporta l'esecuzione dell'esame.
	<b>ALTRI collaboratori</b>	OTA / personale dell'anatomia patologica ritira il materiale prelevato e lo consegna in laboratorio
<b>COSA</b>	<b>ESAMI ED INTERVENTI</b>	Ecografia e biopsia guidata previa anestesia locale. Valutazione istologica.
	<b>FARMACI</b>	Antibiotico terapia con bactrim fte 1 c x2 da 2 giorni prima dell'esame e per un totale di 5 giorni. Clistere al mattino prima dell'esame. Anestesia locale con lidocaina o similari
	<b>INFORMAZIONE ED EDUCAZIONE AL PAZIENTE E FAMIGLIA</b>	Consenso informato all'esecuzione dell'esame. Informazione su trattamento antibiotico di profilassi e uso clistere
	<b>DIETA ED ATTIVITA' FISICA</b>	
<b>DOCUMENTI</b>	<b>DOCUMENTAZIONE CLINICA DA PRODURRE</b>	Referto dell'esame istologico
<b>OBIETTIVI VI</b>	<b>TRAGUARDI SANITARI</b>	Diagnosi
<b>RISCHIO</b>	<b>VALUTAZIONE DEL RISCHIO</b>	Complicazioni legate alla procedura

E5 e E7: stadiazione valutazione /rivalutazione GICO. **Opportuna definire convenzioni e dove per la scintigrafia. In attesa di definizione spettroRNM e TC per angiogenesi.** Dopo la stadiazione si riunisce il GICO il martedì dalle ore 12 alle 13.30. **Qualora il paziente provenga da altri percorsi è compito del GICO riprogrammare tutto ciò che è ritenuto necessario**

<b>CHI</b>	<b>ATTIVITA' MEDICHE</b>	GICO: urologo, radioterapista oncologa, anatomico patologo, radiologo, oncologo: decisione collegiale sulla gestione del paziente anche successivamente all'intervento. Medico radiologo: esecuzione esame TC torace addome pelvi. Urologo: richiede gli esami previsti.
	<b>ATTIVITA' INFERMIERISTICHE</b>	Case manager: ricordo paziente GICO e gestione appuntamenti e ritiro esami stadiazione. Supporta l'esecuzione dell'esame.
	<b>ALTRI collaboratori</b>	Tecnico radiologo: esegue TC multistrato torace addome pelvi (cranio?)
<b>COSA</b>	<b>ESAMI ED INTERVENTI</b>	Tc multistrato con mdc. Scintigrafia ossea total body in altra sede
	<b>FARMACI</b>	Mezzo di contrasto endovena e a giudizio clinico anche enterale.
	<b>INFORMAZIONE ED EDUCAZIONE AL PAZIENTE E FAMIGLIA</b>	Consenso informato all'esecuzione dell'esame. Il paziente deve presentarsi con risposte dei seguenti esami (eseguiti entro 30 giorni): ECG, creatininemia, azotemia, elettroforesi proteica. Al fine di garantire l'esecuzione dell'esame TC, il case manager provvederà a far visionare gli esami richiesti al radiologo 2-3 giorni prima dell'appuntamento
	<b>DIETA ED ATTIVITA' FISICA</b>	Digiuno 8h prima dell'esame
<b>DOCUMENTI</b>	<b>DOCUMENTAZIONE CLINICA DA PRODURRE</b>	Referto dell'esame
<b>OBIETTIVI VI</b>	<b>TRAGUARDI SANITARI</b>	Stadiazione della neoplasia
<b>RISCHIO</b>	<b>VALUTAZIONE DEL RISCHIO</b>	Utilizzo del mdc

## E6: ricovero

<b>CHI</b>	<b>ATTIVITA' MEDICHE</b>	Medico urologo: programma e controlla l'esecuzione in preospedalizzazione di tutti gli esami. Compila la cartella di ricovero. Eseguie l'intervento e redige referto operatorio.
	<b>ATTIVITA' INFERMIERISTICHE</b>	Caposala Urologia: gestione della preospedalizzazione. Infermiere: assistenza in reparto
	<b>ALTRI collaboratori</b>	OTA sala chirurgica: gestisce il trasporto del paziente in sala operatoria
<b>COSA</b>	<b>ESAMI ED INTERVENTI</b>	Esami di routine e tutto ciò che è necessario per eseguire l'intervento in sicurezza
	<b>FARMACI</b>	Antibiotico terapia e profilassi antitrombotica
	<b>INFORMAZIONE ED EDUCAZIONE AL PAZIENTE E FAMIGLIA</b>	Consenso informato all'intervento.
	<b>DIETA ED ATTIVITA' FISICA</b>	
<b>DOCUMENTI</b>	<b>DOCUMENTAZIONE CLINICA DA PRODURRE</b>	Compilazione cartella clinica di degenza, cartellina di dimissione con programmati i follow-up.
<b>OBIETTIVI VI</b>	<b>TRAGUARDI SANITARI</b>	Trattamento chirurgico della prostata
<b>RISCHIO</b>	<b>VALUTAZIONE DEL RISCHIO</b>	

## E9: radioterapia

<b>CHI</b>	<b>ATTIVITA' MEDICHE</b>	Radioterapista: effettua la prima valutazione, compila la relativa cartella radioterapica, acquisisce la documentazione dell'intervento, richiede ulteriori esami ritenuti necessari. Inserisce nella lista di attesa il paziente (dando precedenza alle urgenze cliniche) e prescrive ed imposta il trattamento.
	<b>ATTIVITA' INFERMIERISTICHE</b>	Accettazione del paziente, archiviazione e preparazione delle cartelle cliniche. Assistenza al paziente, prelievi, medicazioni
	<b>ALTRI collaboratori</b>	Tecnico: collabora all'impostazione del trattamento eseguendo con il medico la prima simulazione, TC di centraggio, seconda simulazione e esegue trattamento. Tecnico dosimetrista collabora con il fisico sanitario Fisico Sanitario: elabora i piani di trattamento
<b>COSA</b>	<b>ESAMI ED INTERVENTI</b>	Radioterapia; markers tumorali
	<b>FARMACI</b>	Mannitolo o cortisone, idratazione con gastroprotettore A/B
	<b>INFORMAZIONE ED EDUCAZIONE AL PAZIENTE E FAMIGLIA</b>	Consenso informato con esplicitazione di tutte le problematiche relative alla radioterapia
	<b>DIETA ED ATTIVITA' FISICA</b>	Dieta in base al distretto da irradiare ed alle relative condizioni del paziente
<b>DOCUMENTI</b>	<b>DOCUMENTAZIONE CLINICA DA PRODURRE</b>	Cartella dedicata.
<b>OBIETTIVI</b> <b>VI</b>	<b>TRAGUARDI SANITARI</b>	Trattamento del tumore, riduzione del rischio di recidive/controllo locale. Palliazione.
<b>RISCHIO</b>	<b>VALUTAZIONE DEL RISCHIO</b>	

## E8 Ormonoterapia

<b>CHI</b>	<b>ATTIVITA' MEDICHE</b>	Radioterapista/Urologo/oncologo: prescrive il trattamento ormonale riportandolo sulla scheda sanitaria del paziente.
	<b>ATTIVITA' INFERMIERISTICHE</b>	Accettazione del paziente, archiviazione e preparazione delle cartelle cliniche. Assistenza al paziente, prelievi per il PSA se in trattamento radioterapico
	<b>ALTRI collaboratori</b>	
<b>COSA</b>	<b>ESAMI ED INTERVENTI</b>	PSA
	<b>FARMACI</b>	Antiandrogeni, analoghi
	<b>INFORMAZIONE ED EDUCAZIONE AL PAZIENTE E FAMIGLIA</b>	Consenso informato verbale
	<b>DIETA ED ATTIVITA' FISICA</b>	
<b>DOCUMENTI</b>	<b>DOCUMENTAZIONE CLINICA DA PRODURRE</b>	Prescrizione del trattamento
<b>OBIETTIVI</b>	<b>TRAGUARDI SANITARI</b>	Trattamento del tumore, riduzione del rischio di recidive/controllo locale. Palliazione.
<b>RISCHIO</b>	<b>VALUTAZIONE DEL RISCHIO</b>	