REGIONE LAZIO

REGIONE LAZIO

Direzione: SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA

Area: RETE OSPEDALIERA E SPECIALISTICA

DETERMINAZIONE - GSA *(con firma digitale)*

N. G07058 **del** 24/05/2023 **Proposta n.** 18153 **del** 11/05/2023

Oggetto:

Approvazione dei documenti: Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) obesità nell'adulto-rev. aprile 2023, Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie del surrene-rev. aprile 2023, Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie della tiroide-rev. aprile 2023, Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie del testicolo e app. gen. maschile-rev. aprile 2023, Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie dell'ovaio e app. gen. femminile-rev. aprile 2023, Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie delle paratiroidi-rev. aprile 2023, Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie ipotalamo-ipofisarie-rev. aprile 2023. Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) neoplasie neuroendocrine-rev. aprile 2023. Revisione della Determinazione G01768 del 13.2.2023.

Richiesta di pubblicazione sul BUR: SI

OGGETTO: Approvazione dei documenti: Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) obesità nell'adulto-rev. aprile 2023, Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie del surrene-rev. aprile 2023, Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie della tiroide-rev. aprile 2023, Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie del testicolo e app. gen. maschile-rev. aprile 2023, Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie dell'ovaio e app. gen. femminile-rev. aprile 2023, Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie delle paratiroidi-rev. aprile 2023, Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie ipotalamo-ipofisarie-rev. aprile 2023. Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) neoplasie neuroendocrine-rev. aprile 2023. Revisione della Determinazione G01768 del 13.2.2023.

.

IL DIRETTORE DELLA DIREZIONE SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIO SANITARIA

VISTI:

- lo Statuto della Regione Lazio;
- la Legge regionale 18 febbraio 2002, n. 6 “Disciplina del sistema organizzativo della Giunta e del Consiglio e disposizioni relative alla dirigenza ed al personale regionale” e s.m.i.;
- la D.G.R. 24 aprile 2018, n. 203 avente ad oggetto: “Modifiche al Regolamento regionale 6 settembre 2002, n. 1 “Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta regionale e successive modificazioni e integrazioni” ed in particolare l’art. 4 che prevede l’istituzione della Direzione Regionale “Salute e Integrazione Sociosanitaria”;

VISTI per quanto riguarda i poteri:

- la deliberazione della Giunta regionale del 05 maggio 2023, n. 159 con la quale è stato conferito l’incarico di Direttore della Direzione Regionale Salute ed Integrazione Sociosanitaria ad interim al dott. Paolo Iannini;
- il regolamento regionale 6 settembre 2002, n. 1, concernente: “Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta regionale” e successive modificazioni ed integrazioni;
- in particolare l’art. 164, comma 5 del r.r. 1/2002 in base al quale “nelle more del conferimento dell’incarico di dirigente di area, priva di titolare, il direttore della direzione interessata può affidare ad interim la responsabilità della suddetta area ad altro dirigente di area della direzione stessa”;
- l’Atto di Organizzazione n. G06094 del 8 maggio 2023 con cui è stato conferito al dirigente dott.ssa Lorella Lombardozzi ad interim la responsabilità dell’Area “Rete Ospedaliera e Specialistica” della Direzione Regionale “Salute e Integrazione Sociosanitaria”, con decorrenza immediata e fino alla data di conferimento dell’incarico in oggetto ad altro dirigente
- l’Atto di Organizzazione n. G13973 del 14 ottobre 2022 con cui è stato conferito alla Dott.ssa Monica Foniciello l’incarico di Dirigente dell’Ufficio “Programmazione e verifica attività specialistiche, libera professione e governo delle liste di attesa” dell’Area “Rete ospedaliera e specialistica della Direzione regionale Salute e integrazione sociosanitaria;

VISTI in materia sanitaria:

- la Legge 27 dicembre 1978, n. 833 e s.m.i. concernente “Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale”;

- il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e s.m.i. concernente "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421 e successive modificazioni" e, in particolare, l'articolo 3, comma 1 bis, ai sensi del quale le Aziende Sanitarie devono disciplinare la propria organizzazione ed il proprio funzionamento con Atto Aziendale di diritto privato nel rispetto dei principi e dei criteri previsti dalle disposizioni regionali;
- A la L.R. 16 giugno 1994, n. 18 e successive modifiche ed integrazioni, recante: "Disposizioni per il riordino del servizio sanitario regionale ai sensi del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni e integrazioni. Istituzione delle aziende unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere";
- il Decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997;
- il Decreto del Presidente della Repubblica 30 gennaio 1997;
- il Decreto Legislativo 21 dicembre 1999, n. 517 e s.m.i.;
- il DPCM 29 novembre 2001 che definisce i Livelli Essenziali di Assistenza, come modificato dal DPCM 12 gennaio 2017, pubblicato il 18 marzo 2017 in Gazzetta Ufficiale (Supplemento ordinario n.15);

VISTI in particolare:

- il DCA n. U00313 del 4 luglio 2013, concernente: "Approvazione Nomenclatore Tariffario Regionale per Prestazioni di Assistenza Specialistica Ambulatoriale. DM 18.10.2012" s.m.i. con specifiche inerenti le prestazioni derivanti da processi di deospedalizzazione, da accorpamenti di prestazioni, APA e PAC e l'esclusione delle prestazioni come previste dal tariffario al tempo vigente;
- il Decreto del Commissario ad Acta 11 aprile 2016, n. U00109, recante "Adozione del Catalogo Unico Regionale delle prestazioni specialistiche prescrivibili per l'avvio delle prescrizioni dematerializzate su tutto il territorio della Regione Lazio" e la successiva Determinazione dirigenziale della Direzione Salute e Politiche sociali n. G06886 del 16 giugno 2016 "Approvazione della versione aggiornata del Catalogo Unico Regionale (CUR) delle prestazioni specialistiche prescrivibili";
- tutte le determinazioni del Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria con le quali si è proceduto all'aggiornamento del Catalogo Unico Regionale (CUR) delle prestazioni specialistiche prescrivibili;

VISTA la Determinazione n. G11357/2017 avente ad oggetto: "Costituzione del Gruppo di Lavoro Regionale Tecnico di supporto alla Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali per l'istituzione nella Regione Lazio della Rete Endocrino-Metabolica";

VISTA la Determinazione G01768 del 13.2.2023 avente per oggetto "Approvazione dei documenti: "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) obesità nell'adulto", "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) delle patologie del surrene-integrazione", "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) delle patologie della tiroide", "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) delle patologie del testicolo e dell'apparato genitale maschile", "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) delle patologie dell'ovaio e dell'apparato genitale femminile", "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) delle patologie delle paratiroidi", "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) delle patologie ipotalamo-ipofisarie". "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) delle neoplasie neuroendocrine".

RAVVISATA la necessità di provvedere ad una revisione dei documenti approvati con la sopracitata Determinazione a causa della presenza di criticità nelle prestazioni traccianti e di alcuni refusi;

CONSIDERATO che la suddetta revisione è stata condivisa con il "Gruppo di Lavoro Regionale Tecnico di supporto alla Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali per l'istituzione nella Regione Lazio della Rete Endocrino- Metabolica" e con il "Coordinamento Regionale della Rete Endocrinometabolica";

ATTESO che i documenti elaborati rappresentano uno strumento indispensabile per indirizzare l'organizzazione e la gestione a livello locale;

RAVVISATA la necessità di aggiornare la Determinazione G02661 del 28 febbraio 2023 avente per oggetto "Aggiornamento del Catalogo Unico Regionale (CUR): inserimento delle prestazioni traccianti associate ai PDTA di cui alle Determinazioni G01768 del 13 febbraio 2023, G01705 del 10 febbraio 2023 e G02340 del 23 febbraio 2023" con una nuova Determinazione regionale;

RITENUTO di procedere alla revisione dei PDTA adottati con la determina n. G01768 del 13 febbraio 2023 di cui al seguente elenco:

- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) obesità nell'adulto-rev. aprile 2023- allegato 1;
- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie del surrene-rev. aprile 2023- allegato 2;
- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie della tiroide-rev. aprile 2023- allegato 3;
- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie del testicolo e dell'app. gen. maschile-rev. aprile 2023- allegato 4;
- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie dell'ovaio e dell'app. gen. femminile-rev. aprile 2023- allegato 5;
- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie delle paratiroidi-revisione aprile 2023- allegato 6;
- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie ipotalamo-ipofisarie-rev. aprile 2023- allegato 7;
- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) neoplasie neuroendocrine-rev. aprile 2023-allegato 8;

RITENUTO di:

- dare mandato all'Ufficio programmazione e verifica attività specialistiche, libera professione e governo delle liste di attesa, di aggiornare con successiva Determinazione il CUR con l'inserimento delle prestazioni traccianti inserite nei vari PDTA regionali approvati;
- dare mandato alle AA. SS. LL. di procedere alla stima del fabbisogno territoriale di prestazioni/procedure necessarie a garantire il percorso di prevenzione e cura riportato nel documento tecnico;
- dare mandato a LAZIOcrea S.p.a. di inviare comunicazione sull'introduzione dei nuovi PDTA a tutti i soggetti interessati.

DATO ATTO che il presente provvedimento non comporta oneri di spesa, né diritto all'incremento dei livelli massimi di finanziamento; le attività qui individuate, pertanto, potranno essere erogate in coerenza con gli atti di programmazione economica annuali in rapporto alla funzione di committenza propria delle Aziende Sanitarie Locali.

DETERMINA

per le motivazioni in premessa riportate, che si intendono integralmente richiamate:

- di procedere alla revisione dei PDTA adottati con la determina regionale n. G01768 del 13 febbraio 2023 di cui al seguente elenco:

- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) obesità nell'adulto-rev. aprile 2023-allegato 1;
- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie del surrene-rev. aprile 2023- allegato 2;
- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie della tiroide-rev. aprile 2023- allegato 3;
- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie del testicolo e dell'app. gen. maschile-rev. aprile 2023- allegato 4;
- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie dell'ovaio e dell'app. gen. femminile-rev. aprile 2023- allegato 5;
- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie delle paratiroidi-revisione aprile 2023- allegato 6;
- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) patologie ipotalamo-ipofisarie-rev. aprile 2023- allegato 7;
- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) neoplasie neuroendocrine-rev. aprile 2023-allegato 8;

- di dare mandato all'Ufficio programmazione e verifica attività specialistiche, libera professione e governo delle liste di attesa di aggiornare con successiva Determinazione il CUR con l'inserimento delle prestazioni traccianti introdotte nei vari PDTA regionali approvati;
- di dare mandato alle AA. SS. LL. di procedere alla stima del fabbisogno territoriale di prestazioni/procedure necessarie a garantire il percorso di prevenzione e cura riportato nel documento tecnico;
- di dare mandato a LAZIOcrea S.p.a. di inviare comunicazione sull'introduzione dei nuovi PDTA a tutti i soggetti interessati.

Il presente provvedimento non comporta oneri di spesa, né diritto all'incremento dei livelli massimi di finanziamento; le attività qui individuate, pertanto, potranno essere erogate in coerenza con gli atti di programmazione economica annuali in rapporto alla funzione di committenza propria delle Aziende Sanitarie Locali.

Il presente atto verrà pubblicato sul sito internet regionale e sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio.

Avverso il presente provvedimento è ammesso ricorso giurisdizionale innanzi al Tribunale Amministrativo Regionale del Lazio nel termine di giorni 60 (sessanta) ovvero ricorso straordinario al Capo dello Stato entro il termine di giorni 120 (centoventi) decorrenti dalla data di

notifica.

IL DIRETTORE *ad interim*
Paolo Iannini

Allegato 1

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) OBESITÀ NELL'ADULTO.

REV. APRILE 2023

Redattori: Lucio Gnessi, Andrea Fabbri, Giulia Cairella, Giulio Nati, Giancarlo Tesone, Maria Grazia Tarsitano, Lina Delle Monache, Andrea Lenzi

Revisori del documento: Massimo Annicchiarico, Monica Foniciello, Guendalina Durante, Michelangelo Bartolo, Silvia Scalmana, Alessandra Barca, Sergio Ribaldi.

REGIONE LAZIO

SOMMARIO

1. PREMESSA E SCOPO 3
1.1 I criteri per la scelta del problema salute 3
1.2 La valutazione del bisogno assistenziale 3
2. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI 4
2.1 I Centri e le Strutture coinvolte 4
2.2 Il ruolo della telemedicina 6
2.3 I professionisti coinvolti 7
3. RIFERIMENTI NORMATIVI 7
4. EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO 8
5. MODALITA' OPERATIVE DEL PDTA 8
5.1 Criteri di inclusione/esclusione 8
5.2 Descrizione del percorso 9
5.3 Flow-chart 10
5.4 Matrice delle responsabilita' 12
6. COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO 12
7. I SISTEMI INFORMATIZZATI 13
7.1 Fascicolo Sanitario elettronico 13
8. IL MONITORAGGIO DEL PDTA 13
8.1 Indicatori e audit 13
9 DIFFUSIONE DEL PDTA 14
10. GLOSSARIO E ABBREVIAZIONI 15
11. ALLEGATI 15
12. BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE 15

Copia

REGIONE LAZIO

1. PREMESSA E SCOPO

1.1 I CRITERI PER LA SCELTA DEL PROBLEMA SALUTE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito l'obesità come il maggior problema sanitario cronico a livello globale nella popolazione adulta. Negli ultimi anni la prevalenza della malnutrizione per eccesso ha superato in prevalenza della malnutrizione per difetto. Sovrappeso e obesità nelle popolazioni occidentali e in quelle in via di sviluppo hanno raggiunto proporzioni epidemiche, divenendo una delle principali cause disabilità e di mortalità, non solo fra gli adulti, ma anche fra bambini e adolescenti. Nel 2014 più di 1.9 miliardi di adulti erano sovrappeso, e di questi più di 600 milioni erano obesi. Se questi tassi di crescita continueranno si prevede che nel 2030 il 60% della popolazione mondiale (cioè 3.3 miliardi di soggetti) potrebbe essere sovrappeso (2.2 miliardi) o obesa (1.1 miliardi). In Europa i dati OMS mostrano una prevalenza di obesità nell'adulto del 21.5% nei maschi e del 24.5% nelle femmine, mentre il sovrappeso nei bambini al di sotto dei 5 anni è del 12.4%.

L'obesità ha importanti conseguenze su mortalità, morbilità, disabilità e qualità di vita, con un importante impatto sulla spesa sanitaria pubblica. Essa rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie croniche, fra cui il diabete mellito tipo 2, le malattie cardiovascolari, diversi tipi di neoplasie, molte patologie scheletriche. Si è stimato che nel 2010 sovrappeso e obesità abbiano causato una riduzione della speranza di vita del 4%. In Europa il sovrappeso e l'obesità sono responsabili di circa l'80% dei casi di diabete tipo 2, del 55% dei casi di ipertensione arteriosa e del 35 % di casi di cardiopatia ischemica; tutto ciò si traduce in 1 milione di morti e 12 milioni di malati all'anno.

1.2 LA VALUTAZIONE DEL BISOGNO ASSISTENZIALE

Attualmente nel nostro Paese vi sono quasi 16,5 milioni di soggetti in sovrappeso e più di 6 milioni di pazienti obesi. Secondo i dati del sistema di sorveglianza Passi 2016-2019 i valori della Regione Lazio sono simili al dato nazionale per il sovrappeso (30,6 vs 31,5%) ed inferiori al dato nazionale per l'obesità (9,1 vs 10,8%) (https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/sovrappeso?tab-container-1=tab1). L'origine del fenomeno è multifattoriale, coinvolgendo elementi genetici, endocrino-metabolici, socio-economici, ambientali e culturali.

Nel Lazio, analogamente al resto d'Italia si registra una distribuzione asimmetrica dei centri specializzati nella cura dell'obesità (1).

REGIONE LAZIO

L'alta complessità clinica e le numerose complicanze che caratterizzano questa patologia rendono necessario un approccio multidisciplinare coordinato nella realizzazione di un percorso diagnostico-terapeutico integrato ben definito, con importanti ripercussioni sul rapporto costo/efficacia.

Il PDTA Obesità della Regione Lazio rende coerenti e consequenziali programmi e azioni del Piano Nazionale Cronicità e del Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025 in quanto realizza un percorso di salute che, partendo dalla promozione di corretti stili di vita e da interventi per la realizzazione di un ambiente favorevole alla salute, garantisce una diagnosi precoce così come interventi terapeutico-riabilitativi interdisciplinari basati su evidenze scientifiche ed omogenei nel territorio regionale.

Il PDTA obesità Regione Lazio prevede quanto indicato dall'Accordo Stato-Regione del 24 novembre 2016, "Valutazione delle Criticità Nutrizionali e strategie di intervento 2016-2019" e vuole dunque essere un setting di intervento che, nel prevedere una gestione integrata tra i diversi ambiti di competenza preventiva e clinico-assistenziale, consenta una presa in carico globale, con il coinvolgimento attivo del paziente e dei suoi familiari.
(http://www.regioni.it/sanita/2016/12/06/conferenza-stato-regioni-del-24-11-2016-accordo-sul-documento-recante-valutazione-delle-criticita-nazionali-in-ambito-nutrizionale-e-strategie-dintervento-2016-2019-489630/).

2. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI

2.1 I CENTRI E LE STRUTTURE COINVOLTE

Il PDTA è attivato nell'ambito delle Aziende Sanitarie della Regione Lazio, nel contesto ospedaliero, territoriale e domiciliare e in ambito preventivo, terapeutico e riabilitativo.

Il PDTA obesità è condiviso con la medicina di territorio ed i servizi della prevenzione (MMG, Distretti Sanitari, Case della Salute, Dipartimento di Prevenzione) nell'ambito di un'integrazione fra prevenzione, cure primarie e rete specialistica (P-PDTA) che vede nelle Case della Salute una delle sedi principali di erogazione, attraverso la presenza di team multiprofessionali, dell'equipe della prevenzione e la disponibilità di strumentazioni diagnostiche e tecnologiche utili per l'appropriata erogazione delle prestazioni in un ambito il più vicino possibile al cittadino, in accordo con quanto indicato nella determinazione G02706/2023 – Allegato 3, su percorsi integrati di prevenzione e cura nel contesto delle case della comunità e negli interventi domiciliari.

REGIONE LAZIO

La Determinazione G02813 del 13.3.2020, riporta i criteri con i quali sono stati individuati i centri *Spoke* e *Hub*. In figura sono presenti le afferenze territoriali:

Afferenze territoriali Rete Patologia Obesità grave

ASL	HUB
Roma 1	A.O.U. P.A.GEMELLI
Roma 4	
Rieti	
Viterbo	
Latina	P.O. GORETTI
Frosinone	
Roma 2	A.O.U. P. TOR VERGATA
Roma 5	
Roma 1	A.O.U. PUI
Roma 3	
Roma 2	CAMPUS BIOMEDICO
Roma 3	
Frosinone	

Copia

REGIONE LAZIO

2.2 IL RUOLO DELLA TELEMEDICINA

Tra gli strumenti previsti nel PDTA, un ruolo di rilievo è svolto dai servizi di telemedicina

In accordo con le ultime "Linee Guida per i Servizi di Telemedicina – Requisiti funzionali e livelli di servizio" emanate dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Innovazione Tecnologica e la Transizione Digitale" (00658527 28/98/2022 DGSISS-MDS) e dal documento di programmazione regionale DGR n-643 del 26 luglio 2022), si individuano i seguenti servizi di telemedicina che possono essere integrati nei percorsi assistenziali dei PDTA:

- Televisita di controllo - comunicazione asincrona, con questionari che i pazienti potranno compilare, e sincrona, attraverso *videocall* tra il paziente e lo specialista o con il MMG/PLS;
- Teleconsulto Medico - richiesta di consulenza con modello *Hub-Spoke* tra medici;
- Teleconsulenza medico sanitaria - richiesta di teleconsulto a professioni sanitarie;
- Telemonitoraggio - il controllo, per pazienti selezionati, dei parametri vitali e clinici nel tempo con l'ausilio di *medical device* utilizzati dai pazienti stessi;
- Teleassitenza - servizi di telemedicina con il coinvolgimento attivo delle professioni sanitarie.

Per realizzare dei servizi di telemedicina, la Regione Lazio promuove l'uso dei propri applicativi:

- TELEADVICE per la teleconsulenza medica e la teleconsulenza medico sanitaria;
- LazioADVICE per il telemonitoraggio
- SISMED per le televisite.

Il servizio di Teleassistenza potrà utilizzare in modo diverso tutte le piattaforme citate.
Tali applicativi regionali sono in corso di continuo aggiornamento e saranno sempre più adattabili e customizzabili alle diverse esigenze cliniche ed organizzative anche dei percorsi dei PDTA. Come riportato nel DGR 643, ogni Azienda/Asl potrà individuare altre soluzioni tecnologiche che però dovranno, obbligatoriamente, dialogare con la piattaforma regionale ed osservare tutte le normative di interoperabilità, sicurezza e *privacy*, indicate nelle linee guida emanate da Agenas con particolare riguardo alle "indicazioni metodologiche per la perimetrazione delle proposte di PPP per la piattaforma nazionale di Telemedicina".
Nel servizio di telemonitoraggio si potranno anche inserire nuovi *medical device* per il controllo di particolari parametri vitali. A tal proposito si rimanda al documento "Definizione delle linee guida regionali per l'acquisto dei Device – COT" del 21/11/2022 che definisce i requisiti tecnici minimi d'interoperabilità tra i Device e le piattaforme digitali di telemedicina nazionali e regionali, (Determina G16240 del 24/11/2022).
A seconda del modello organizzativo del PDTA potranno essere inseriti anche altri servizi di telemedicina quali la teleriabilitazione, la telerefertazione, ecc.

Copia

REGIONE LAZIO

Il MMG/PLS ha la possibilità di interagire con i servizi di telemedicina accedendo ai servizi citati, visionando i referti dei teleconsulti o delle televisite e realizzando anche prestazioni di televisita con i propri assistiti come indicato nelle ultime linee guida sulla telemedicina.

2.3 I PROFESSIONISTI COINVOLTI

MMG
Team multiprofessionali:
infermieri professionali e *case manager*,
medici specialisti: endocrinologo, internista, medico nutrizionista, dietista, psichiatra, psicologo, fisiatra, medico dello sport, chirurgo bariatrico.

3. RIFERIMENTI NORMATIVI

- Piano Nazionale della Cronicità. Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016
- Delibera di Giunta Regionale n. 626 del 30 ottobre 2018 “Programma di miglioramento e riqualificazione (art. l, comma 385 e ss. Legge 11 dicembre 2016 n. 232) Intervento 2.1 Telemedicina nelle Reti Ospedaliere dell'Emergenza. Attivazione della piattaforma "ADVICE" per il teleconsulto fra centri "Hub" e "Spoke" delle Reti dell'Emergenza, Tempo-dipendenti e delle Malattie Infettive.”
- Regione Lazio, Direzione Salute ed integrazione sociosanitaria Determinazione 17 marzo 2020, n. G02813” Adozione del documento avente ad oggetto "Rete endocrino-metabolica nella Regione Lazio".
- Decreto del Commissario ad Acta 25 giugno 2020, n. U00081 “Piano di riorganizzazione, riqualificazione e sviluppo del Servizio Sanitario Regionale 2019-2021”. (Bollettino Ufficiale della Regione Lazio 30 giugno 2020 - N. 82)
- Decreto del Commissario ad Acta 22 luglio 2020, n. U00103 “Attivazione servizi di telemedicina in ambito specialistico e territoriale. Aggiornamento del Catalogo Unico Regionale (CUR).”
- Regione Lazio, Direzione Salute ed integrazione sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione, Determinazione 18 dicembre 2020, n. G15691. Linee di indirizzo per la stesura dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali - PDTA nella cronicità. 07/01/2021 - Bollettino Ufficiale della Regione Lazio - n. 2.
- Deliberazione di Giunta regionale n. 643 del 26.7.2022 “Approvazione del documento "Linee Guida generali di programmazione degli interventi di riordino territoriale della Regione Lazio in applicazione delle attività previste dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza e dal Decreto ministeriale 23 maggio 2022, n.77"
- DGR n. 970 del 21/12/2021 Piano Regionale di Prevenzione 2021-2025

REGIONE LAZIO

- Determina G02706 del 28/02/2023. Programmazione regionale degli interventi di riordino territoriale delle Aziende sanitarie della Regione Lazio, in attuazione del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, ed in applicazione del Decreto ministeriale 23 maggio 2022, n.77, in coerenza con le Linee Guida generali di programmazione di cui alla Deliberazione 26 luglio 2022, n. 643 e la Determinazione regionale 18206/2022: approvazione dei documenti prodotti dal Gruppo di lavoro regionale di cui alla Determinazione regionale n. G14215 del 19 ottobre 2022.
- Accordo Stato-Regioni 27 luglio 2022, Linee di indirizzo per la prevenzione e il contrasto del sovrappeso e dell'obesità

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO

Le fonti per la definizione degli standard di riferimento clinico-assistenziali e organizzativi, sono rappresentate dalle linee guida della Società Italiana dell'Obesità (SIO) (2), dell'Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity (3), e dal Manuale della Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche (SICOB) (4).

5. MODALITA' OPERATIVE DEL PDTA

5.1 CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Il PDTA è dedicato a tutti i pazienti adulti affetti da obesità (BMI ≥ 30 kg/m^2) e pazienti in sovrappeso (BMI 25-29.9 kg/m^2) con comorbidità associate.

Criteri di inclusione: pazienti di età ≥ 18 anni, affetti da obesità di I° grado (BMI 30-34.9 kg/m^2), obesità di II° grado (BMI 35-39.9 kg/m^2) o III° grado (BMI≥40 kg/m^2) con o senza complicanze associate, pazienti in sovrappeso (BMI 25-29.9 kg/m^2) con comorbidità associate. Per i pazienti in sovrappeso (BMI 25-29.9 kg/m^2) è prevista l'inclusione in un percorso preventivo.

Criteri di esclusione: pazienti normopeso (BMI 18-24.9 kg/m^2) e pazienti di età < 18 anni.

Il PDTA prevede un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale finalizzato alla riduzione dei fattori di rischio per le malattie croniche non trasmissibili (MCNT) e alla stabile adozione di uno stile di vita consapevole, sostenibile e salutare (P-PDTA) in linea con le attività previste dal Programma Libero 14 del Piano Regionale di Prevenzione 2021-2025.

.

REGIONE LAZIO

5.2 DESCRIZIONE DEL PERCORSO

L'acceso al PDTA del paziente, potrà avvenire attraverso la prescrizione, da parte delle seguenti figure professionali:

- Medico di Medicina Generale (MMG),
- Medico specialista ambulatoriale o ospedaliero,
- Medico di pronto soccorso.

della prestazione, in modalità dematerializzata:

- prima visita endocrinologica (codice CUR 89.7_18), in classe di priorità Breve o Differibile e la prestazione tracciante (DTOB_A1), quesito diagnostico: obesità/sovrappeso e co-morbidità.

La visita sarà prenotabile su agende dedicate, prenotabili da call center regionale (069939), le quali conterranno la prestazione tracciante DTOB_A1.

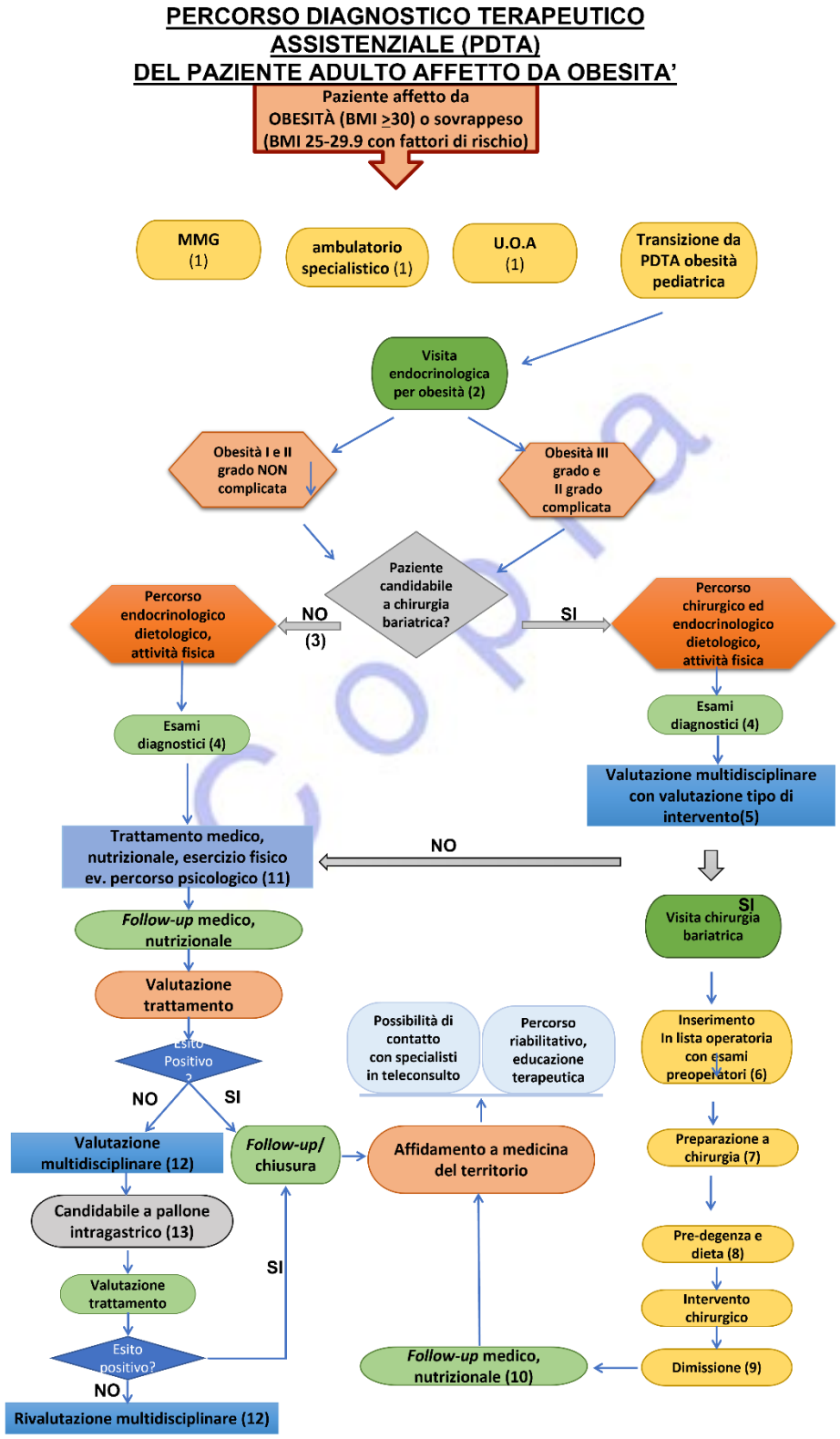
Tutte le successive prestazioni previste nel PDTA dovranno essere prescritte, in modalità dematerializzata, dallo specialista, gestite dal *case manager* e prenotate su agende di continuità interne, visibili e non prenotabili da *call center* regionale.
Tutte le prescrizioni previste nel PDTA, ad eccezione degli esami di laboratorio, dovranno contenere la prestazione tracciante DTOB_A1.

Il *case manager* farà da collegamento e supporto al paziente per le attività amministrative collegate alla patologia (es. rilascio esenzione, etc).
È prevista la possibilità di personalizzazione dell'assistenza e delle cure in relazione alle caratteristiche e ai bisogni del paziente, tenendo in considerazione le categorie assistenziali così come individuate nelle note alla flow chart di seguito riportata e quella più estesa riportate nell'allegato 1.

Copia

REGIONE LAZIO

5.3 FLOW-CHART



REGIONE LAZIO

Note flow-chart

1. Triage-Percorso di Prevenzione e meccanismi di presa in carico
- team della prevenzione
- arruolamento dei pazienti: MMG, Specialista ambulatoriale/ospedaliero
- caratteristiche del paziente arruolabile: BMI ≥ 30 oppure BMI ≥ 27 con comorbidità.
- prestazione di ingresso nel PDTA attraverso ambulatorio 1° livello: prima visita endocrinologica per PDTA obesità- prestazione tracciante DTOB_A01 prenotabile da call center
- passaggio dal 1° al 2° livello: prescrizione di visita endocrinologica di controllo- PDTA obesità- DTOB_A01, attraverso agende dedicate, visibili ma non prenotabili da call center

2. Presa in carico
- anamnesi/EO generaIi - ricerca sintomi OSAS e questionario ESS (allegato 2)
- anamnesi alimentare
- questionari motori (allegato 3)
- test psicometrici per assessment psicologico

Medico Endocrinologo, Medico Chirurgo, Medico Nutrizionista, team della prevenzione

3. Criteri di Esclusione
- età ≥ 70 aa
- ASA IV
- rifiuto del paziente all'approccio chirurgico

4. Fenotipizzazione
- esami di laboratorio
- valutazione nutrizionale con diario alimentare
- polisonnografia se sintomi OSAS/ESS
- *assessmen*t psicologlco quando richiesto
- auspicabile valutazione Medicina Sport

5. Stadiazione dell'obesità
- secondo Edmonton Score (allegato 4)

6. Esami preoperatori di I livello
- EGOS con biopsie
- RX tubo digerente prime vie
- Ecografia addome completo

Esami preoperatori di II livello (se necessari)
- pH manometria esofagea - RMN/TAC

7. Preparazione
- rivaluta zione endocrinologica
- counseling nutrizionale
- eventuale supporto psicologico
- eventuale riabilitazione intensiva residenziale semiresidenziale
- eventuale training esercizio fisico in palestra didattica e recall infermieristico

Medico Chirurgo, Medico Endocrinologo, Medico Nutrizionista, Psicologo Clinico, Medico dello Sport, Specialista dell'esercizio, lnfermiere, team della prevenzione

8. Predegenza
- **routine preoperatoria - rivalutazione antropometrica e dieta preoperatoria**
- **eventuale nutrizione riabilitativa - visita anestesiologica**

Medico Nutrizionista, Medico Anestesista

9. Dimissione
- indicazioni nutrizionali post-operatorie
- eventuale presa in carico delle complicanze chirurgiche, internistiche, nutrizionali

Medico Chirurgo, Medico Endocrinologo, Medico Nutrizionista, team della prevenzione

10. Follow-up
- 1 mese : chirurgico e nutrizionale
- 3/6/12 mesi: internistico e nutrizionale
- eventuale indagini diagnostiche se complicanze
- eventuale valutazione di chirurgia plastica
- obesità e gravidanza

Copia

REGIONE LAZIO

-6 e 12 mesi: auspicabile
rivalutazione funzionale e prescrizione esercizio
-follow-up psicologico 6, 12 24 mesi
Medico Chirurgo, Medico Endocrinologo, Medico Nutrizionista, Medico dello Sport, Chirurgo Plastico, team della prevenzione

11. Terapia medica
-Percorso medico internistico, nutrizionale,
-indicazione e promozione dell'attività fisica,
-farmacologico, ev. percorso psicoterapeutico,ev. riabilitazione intensiva residenziale/ semiresidenziale
Medico Endocrinologo, Medico Nutrizionista, Medico dello Sport, Psicologo Clinico, team della prevenzione

12. Rivalutazione multidisciplinare
-per eventuale chirurgia di revisione/conversione
-per eventuale ricovero per nutrizione riabilitativa
Medico Endocrinologo, Medico chirurgo, Medico Nutrizionista, Psicologo Clinico, team della prevenzione

13. Se strategie di dimagrimento convenzionali hanno fallito
-eventuale posizionamento palloncino intragastrico

5.4 MATRICE DELLE RESPONSABILITA'

	Endocrinologia e Malattie del Metabolismo	Patologia Clinica	Endoscopia digestiva	Chirurgia bariatrica	Gastroenterologia	Lab Anatomia Patologica	Scienza dell'alimentazione	Gruppo multidisciplinare	Case manager
Valutazione Endocrinologica	R								C
Prescrizione Esami	R							C	C
Esami di Laboratorio			R						C
Valutazione nutrizionale	C						R		C
Valutazione Endoscopica			R	C	C				C
Decisione terapeutica								R	C
Trattamento Chirurgico	C			R				C	C
istologia/citologia						R			C
Trattamento medico, nutrizionale	C				C		R		C

R = responsabile
C = coinvolto

6. COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO

Nell'organizzazione del PDTA a livello aziendale, è opportuno coinvolgere, così come è stato fatto a livello regionale, le Associazioni di volontariato che rappresentano un interlocutore privilegiato già dalle fasi progettuali e organizzative degli interventi; il loro coinvolgimento, infatti, contribuisce a

migliorare la qualità dei servizi sanitari. La partecipazione delle associazioni alla governance sanitaria può esprimersi attraverso l'attivismo civico volto a tutelare i diritti dei cittadini e promuoverne l'empowerment di comunità e/o un diretto coinvolgimento a tutti i livelli istituzionali e decisionali.
Le associazioni sono le prime ad intercettare i bisogni inespressi dei malati e favorire iniziative per rispondervi.
Nello specifico vengono riconosciute alle organizzazioni di volontariato un ruolo rilevante nelle attività di informazione, formazione, assistenza, supporto, valutazione della qualità delle strutture e dei percorsi, *advocacy* e azioni di *lobbing.*

7. I SISTEMI INFORMATIZZATI

Al fine di ottimizzare la gestione dei/le pazienti inseriti nel PDTA sarà utilizzata una cartella elettronica condivisa in modo da evitare che si ripetano accertamenti già eseguiti o che le informazioni ottenute e raccolte nel primo livello debbano essere nuovamente trascritte in corso di visita presso il centro di secondo livello.

7.1 FASCICOLO SANITARIO ELETTRONICO

I referti delle prestazioni erogate nel PDTA saranno inseriti nel fascicolo sanitario elettronico dell'utente (FSE), dalla visita di accesso alle prestazioni diagnostiche. Al momento attuale vengono inseriti nel FSE i referti degli esami di laboratori e delle tele visite effettuate attraverso SISMED. Anche a seguito degli interventi del PNRR sia a livello regionale che a livello nazionale il FSE è in continua evoluzione e sono in continua implementazione le tipologie di referti che potranno essere inseriti nello stesso.

8. IL MONITORAGGIO DEL PDTA

8.1 INDICATORI E AUDIT

La verifica dell'applicazione coinvolge tutto il gruppo di lavoro, i MMG, le rappresentanze degli utenti e pazienti.
La verifica dell'applicazione viene effettuata attraverso:
- le autovalutazioni;
- gli audit.

Sono individuati gli indicatori del PDTA di seguito riportati.
A) indicatori di struttura:
- numero di unità operative per tipologia e disciplina aderenti al PDTA
- numero di operatori per tipologia, disciplina e struttura aderenti al PDTA

B) indicatori di processo:

REGIONE LAZIO

- numero di pazienti presi in carico nel PDTA (A)
- numero di pazienti dimessi dal PDTA (B)
- percentuale di pazienti aderenti al PDTA [(B/A)/100]
- numero di pazienti immessi nel PDTA nel percorso medico-dietistico
- numero di pazienti immessi nel PDTA nel percorso medico-chirurgico (C)
- percentuale di pazienti immessi nel percorso medico-chirurgico [(C/A)/100]
- numero di pazienti afferenti al PDTA sottoposti a intervento di chirurgia bariatrica

C) indicatori di esito/outcome:
- percentuale di pazienti con calo ponderale > 5% alla dimissione dal PDTA
- percentuale di pazienti con calo ponderale > 10% alla dimissione dal PDTA

La metodologia individuata permette di:
1. stimare il numero complessivo di pazienti affetti dalla patologia di interesse (prevalenza)
2. stimare il numero complessivo di nuovi pazienti presi in carico annualmente per la patologia di interesse (incidenza)
3. considerare il processo temporale delle prestazioni erogate (PDTA) ai pazienti prevalenti, o incidenti, anche in riferimento al livello assistenziale (prevenzione, territoriale, ospedaliera), ed individuare idonee misure (indicatori) dei PDTA
4. definire gli esiti di interesse per il SSN sperimentati dai pazienti prevalenti, o incidenti, ed individuare idonee misure (indicatori) di esito
5. stimare il consumo di risorse (in termini di tariffe ma anche di stima dei costi reali) dei PDTA
6. valutare l'efficacia pratica e l'efficienza dei PDTA
7. confrontare PDTA osservati per lo stesso bisogno di salute/assistenza, in termini di efficacia, qualità ed efficienza
8. effettuare stime meta-analitiche e valutazioni a livello locale e nazionale.

La corretta applicazione del PDTA verrà valutata sulla base di alcuni indicatori di processo. Si stima che almeno l'80% dei pazienti possa effettuare le seguenti procedure entro il tempo massimo stabilito:

1. Esecuzione visita di accesso al PDTA entro 8 settimane
2. Esecuzione esame di radiologia tradizionale (ecografia, TC, RM) entro 12 settimane
3. Inizio terapia medica entro 2 settimane dalla decisione multidisciplinare
4. Tempo di attesa massimo per ricovero in elezione per terapia chirurgica: 12 settimane

9 DIFFUSIONE DEL PDTA

E' prevista una strategia di diffusione che prevede incontri per conferire importanza, condivisione e visibilità al processo di cambiamento/innovazione introdotto dal PDTA sia all'interno delle strutture

Copia

REGIONE LAZIO

sanitarie coinvolte sia all'esterno. La diffusione alle strutture coinvolte, agli operatori, ai pazienti, associazioni e ad altri *stakeholder* avverrà attraverso modalità di comunicazione con i canali tradizionali e con modalità diverse (sito web, piani formativi, incontri ad hoc) che prevedono anche "interventi di informazione e di educazione alla salute" rivolte alla popolazione, ai pazienti, loro associazioni e famigliari, in modo tale che il paziente sia informato sulle opportunità offerte dal PDTA.

10. GLOSSARIO E ABBREVIAZIONI

Apnee Ostruttive Notturne (OSAS)
Body Mass Index – Indice di massa corporea (BMI)
CUR: Catalogo Unico Regionale delle prestazioni della medicina specialistica ambulatoriale
Epworth Sleepiness Scale (ESS)
MCNT (malattie croniche non trasmissibili)
MOC (Mineralometria Ossea Computerizzata)-DEXA
MMG (medico di medicina generale)
OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità)
Pediatra di libera scelta (PLS)
Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)
Piano Nazionale della Prevenzione (PNP)
Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)
Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche (SICOB)
Società Italiana dell'Obesità (SIO)

11. ALLEGATI

Allegato A - Flow-chart estesa
Allegato B - Sintomi OSAS e questionario ESS
Allegato C - Questionari motori
Allegato D - Edmonton Score

12. BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

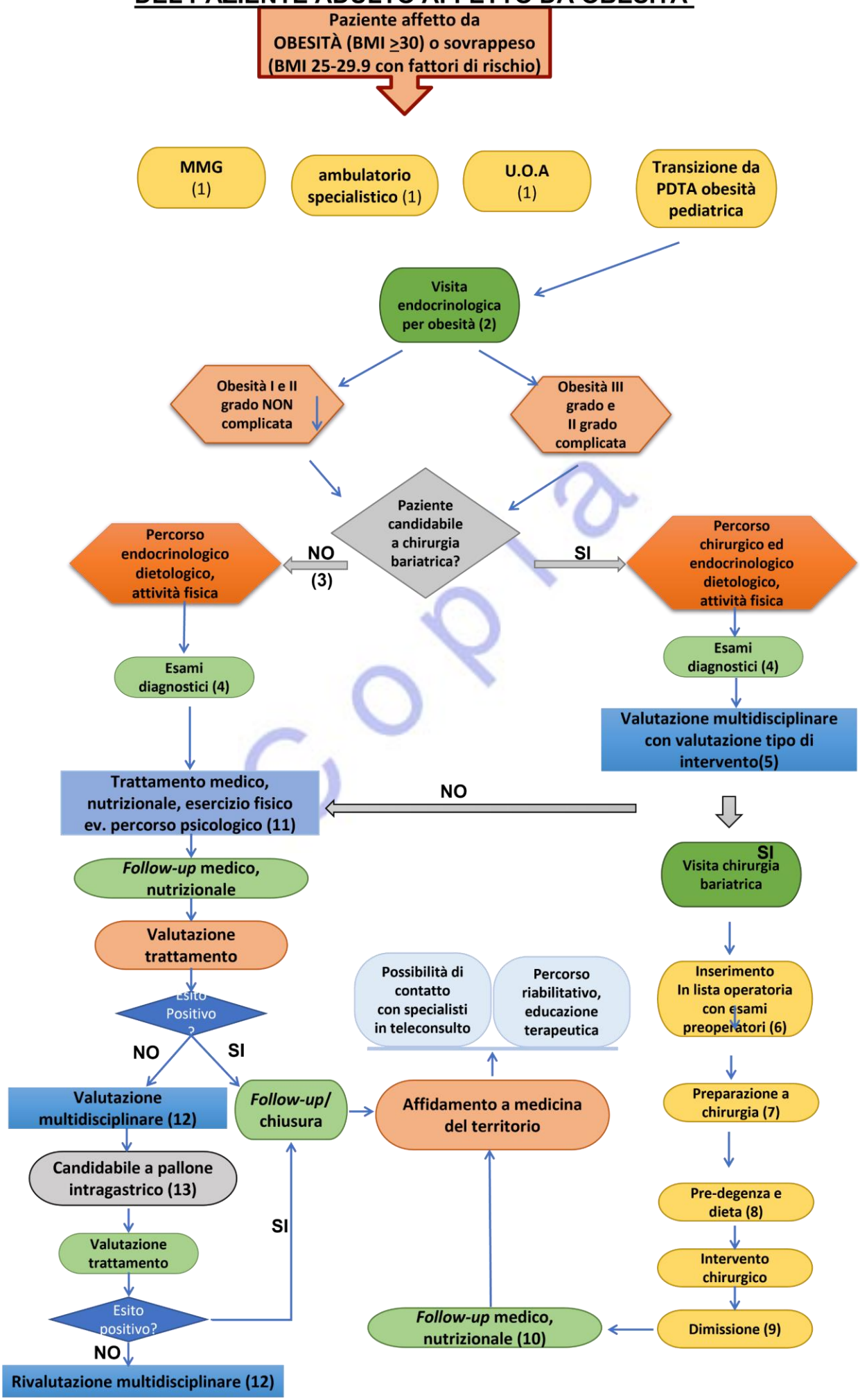
1. Watanabe M, Risi R, De Giorgi F, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, Lubrano C, Lenzi A, Gnessi L. Obesity treatment within the Italian national healthcare system tertiary care centers: what can we learn? Eating Weight Disord. 2021 Apr;26(3):771-778

REGIONE LAZIO

2. P. Sbraccia, E. Nisoli, R. Vettor: Clinical Management of Overweight and Obesity: Recommendations of the Italian Society of Obesity (SIO), DOI 10.1007/978-3.319-24532-4_I
3. European Guidelines for Obesity Management in Adult. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Obesity Facts 2015; 8: 402-424
4. Carbonelli MG, Busetto L: Nutrizione Clinica per la Chirurgia Bariatrica Manuale Sicob Il Pensiero Scientifico Editore, 2015

Copia

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DEL PAZIENTE ADULTO AFFETTO DA OBESITA'



Allegato B

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

EPWORTH SLEEPINESS SCALE

Data: _____

Sig. _____ Punteggio: _____

SITUAZIONI	Nessuna Probabilità di Addormentarmi	Qualche Probabilità di Addormentarmi	Moderata Probabilità di Addormentarmi	Alta Probabilità di Addormentarmi
Seduto Mentre leggo	0	1	2	3
Guardando la tv	0	1	2	3
Seduto, inattivo In un luogo Pubblico (Cinema, teatro)	0	1	2	3
In automobile come Passeggero, Per più di un'ora senza soste	0	1	2	3
Nel pomeriggio, sdraia-to, per un Riposo	0	1	2	3
Seduto, mentre parlo con Qualcuno	0	1	2	3
Seduto Tranquillamente dopo pranzo (niente alcolici)	0	1	2	3
In automobile, fermo per pochi Minuti nel traffico	0	1	2	3

Allegato C

Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ)

WHO STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance

Surveillance and Population-Based Prevention
Prevention of Noncommunicable Diseases Department
World Health Organization
20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland
For further information: www.who.int/chp/steps

Allegato C

GPAQ versione 2

Attività fisica

Nelle prossime domande si indaga quanto tempo, in una settimana normale, dedica a diverse attività fi siche.
È pregato/a di rispondere a queste domande anche se non ritiene di essere una persona fisicamente attiva. Pensi innanzitutto al tempo che passa a lavorare. Includa tutti i compiti che deve svolgere, lavoro retribuito e non retribuito, studio/ apprendimento, compiti domestici e giardino.

	Domande	Risposta	Codice
Attività sul luogo di lavoro			
1	Il suo lavoro prevede intensa attività fisica durante la quale aumentano notevolmente la respirazione e il battito cardiaco, come trasportare o sollevare carichi pesanti, scavare o eseguire lavori edili per dieci minuti almeno? *[AGGIUNGERE ESEMPI] (USARE LA SCHEDA ESPLICATIVA)*	Si 1 No 2 *Passare alla domanda P4*	P1
2	Quanti giorni di una settimana normale svolge intensa attività fisica al lavoro?	Numero di giorni ⌊__⌋	P2
3	Quanto tempo trascorre compiendo intensa attività fisica in una normale giornata lavorativa?	Ore : Minuti ⌊__⌋⌊__⌋ : ⌊__⌋⌊__⌋ Ore Minuti	P3 (a-b)
4	Il suo lavoro prevede attività fisica moderata durante la quale aumentano leggermente la respirazione e il battito cardiaco, come un'andatura rapida o trasportare carichi leggeri per almeno dieci minuti? *[AGGIUNGERE ESEMPI] (USARE LA SCHEDA ESPLICATIVA)*	Si 1 No 2 *Passare alla domanda P7*	P4
5	Quanti giorni di una settimana normale svolge attività fisica moderata al lavoro?	Numero di giorni ⌊__⌋	P5
6	Quanto tempo trascorre compiendo moderata attività fi sica in una normale giornata lavorativa?	Ore : Minuti ⌊__⌋⌊__⌋ : ⌊__⌋⌊__⌋ Ore Minuti	P6 (a-b)
Spostamenti da un posto all'altro			
La prossima domanda esclude l'attività fisica sul luogo di lavoro che ha già menzionato precedentemente. Ora le chiederei come si sposta in genere da un posto all'altro. Per esempio, per andare al lavoro, a fare la spesa, al luogo di culto *[Aggiungere esempi, se ce n'è bisogno].*			
7	Si sposta da un posto all'altro a piedi o in bicicletta per almeno dieci minuti?	Si 1 No 2 *Passare alla domanda P10*	P7
8	Quanti giorni di una settimana normale va a piedi o in bicicletta per almeno dieci minuti per spostarsi da un posto all'altro?	Numero di giorni ⌊__⌋	P8
9	Quanto tempo investe in una giornata normale per spostarsi a piedi o in bicicletta da un posto all'altro?	Ore : Minuti ⌊__⌋⌊__⌋ : ⌊__⌋⌊__⌋ Ore Minuti	P9 (a-b)
Attività nel tempo libero			
La prossima domanda esclude l'attività fisica sul luogo di lavoro e gli spostamenti da un posto all'altro che ha già menzionato precedentemente. Ora le chiederei che sport fa, se fa fitness e quali attività svolge nei tempo libero.			
10	Nel tempo libero pratica intensa attività fisica o sport con forte accelerazione della respirazione o del battito cardiaco, come correre o giocare a calcio, per almeno dieci minuti? *[AGGIUNGERE ESEMPI] (USARE LA SCHEDA ESPLICATIVA)*	Si 1 No 2 *Passare alla domanda P13*	P10
11	Quanti giorni di una settimana normale pratica intensa attività fi sica o sport nel tempo libero?	Numero di giorni ⌊__⌋	P11
12	Quanto tempo investe in intensa attività fisica o sport in una normale giornata di tempo libero?	Ore : Minuti ⌊__⌋⌊__⌋ : ⌊__⌋⌊__⌋ Ore Minuti	P12 (a-b)

Continua alla pagina successiva

Allegato C

GPAQ versione 2, Continua

Attività fisica (attività nel tempo libero) continua			
Domande		**Risposta**	**Codice**
13	Nel tempo libero pratica attività fisica moderata o sport con leggera accelerazione della respirazione o del battito cardiaco, come un'andatura sostenuta o andare in bicicletta, nuotare o giocare a pallavolo per almeno dieci minuti? *[AGGIUNGERE ESEMPI] (USARE LA SCHEDA ESPLICATIVA)*	Si 1 No 2 *Passare alla domanda P16*	P13
14	Quanti giorni di una settimana normale pratica attività fi sica moderata o sport nel tempo libero?	Numero di giorni ⌊__⌋	P14
15	Quanto tempo investe in attività fisica moderata o sport in una normale giornata di tempo libero?	Ore : Minuti ⌊__⌋⌊__⌋ : ⌊__⌋⌊__⌋ Ore Minuti	P15 (a-b)
Comportamento sedentario			
La prossima domanda riguarda lo stare seduti al lavoro, a casa, quando ci si sposta da un posto all'altro, e quando si possa del tempo con gli amici, per esemio stando seduti alla scrivania, in macchina, sul pulman, a leggere, giocare a carte o guardare la televisione, ma non riguarda il tempo in cui si dorme. *[AGGIUNGERE ESEMPI] (USARE LA SCHEDA ESPLICATIVA)*			
16	Quanto tempo trascorre seduto o a riposo in una giornata normale?	Ore : Minuti ⌊__⌋⌊__⌋ : ⌊__⌋⌊__⌋ Ore Minuti	P16 (a-b)

We gratefully acknowledge the translation work of the Institute of Social and Preventive Medicine at the University of Bern, Switzerland.

Copia

Allegato D

Edmonton Obesity Scoring System

Edmonton Obesity Scoring System

STAGE 0

- **NO** sign of obesity-related risk factors
- **NO** physical symptoms
- **NO** psychological symptoms
- **NO** functional limitations

Case Example:
Physically active female with a BMI of 32 kg/m², no risk factors, no physical symptoms, no self-esteem issues, and no functional limitations.

Class I, Stage 0 Obesity
EOSS Score
WHO Obesity Classfication

STAGE 1

- Patient has obesity-related **SUBCLINICAL** risk factors (borderline hypertension, impaired fasting glucose, elevated liver enzymes, etc.)
- OR -
- **MILD** physical symptoms - patient currently not requiring medical treatment for comorbidities (dyspnea on moderate exertion, occasional aches/pains, fatigue, etc.) *- OR -*
- **MILD** obesity-related psychological symptoms and/or mild impairment of well-being (quality of life not impacted)

Case Example:
38 year old female with a BMI of 59.2 kg/m², borderline hypertension, mild lower back pain, and knee pain. Patient does not require any medical intervention.

Class III, Stage 1 Obesity

STAGE 2

- Patient has **ESTABLISHED** obesity-related comorbidities requiring medical intervention (HTN, Type 2 Diabetes, sleep apnea, PCOS, osteoarthritis, reflux disease) *- OR -*
- **MODERATE** obesity-related psychological symptoms (depression, eating disorders, anxiety disorder) *- OR -*
- **MODERATE** functional limitations in daily activities (quality of life is beginning to be impacted)

Case Example:
32 year old male with a BMI of 36 kg/m² who has primary hypertension and obstructive sleep apnea.

Class II, Stage 2 Obesity

STAGE 3

- Patient has **significant** obesity-related end-organ damage (myocardial infarction, heart failure, diabetic complications, incapacitating osteoarthritis) *- OR -*
- **SIGNIFICANT** obesity-related psychological symptoms (major depression, suicide ideation) *- OR -*
- **SIGNIFICANT** functional limitations (eg: unable to work or complete routine activities, reduced mobility)
- **SIGNIFICANT** impairment of well-being (quality of life is significantly impacted)

Case Example:
49 year old female with a BMI of 67 kg/m² diagnosed with sleep apnea, CV disease, GERD, and suffered from stroke. Patient's mobility is significantly limited due to osteoarthritis and gout.

Class III, Stage 3 Obesity

STAGE 4

- **SEVERE** (potential end stage) from obesity-related comorbidities *- OR -*
- **SEVERELY** disabling psychological symptoms *- OR -*
- **SEVERE** functional limitations

Case Example:
45 year old female with a BMI of 54 kg/m² who is in a wheel chair because of disabling arthritis, severe hyperpnea, and anxiety disorder.

Class III, Stage 4 Obesity

Treatment Algorithm of Patients with Overweight and Obesity

EOSS	BMI < 30	BMI 30-35	BMI 35-40	BMI >40	Age (years)
STAGE 0					> 60
					< 60
STAGE 1				S	> 60
					< 60
STAGE 2				S	> 60
					< 60
STAGE 3			S	S	> 60
					< 60
STAGE 4					> 60
		S	S	S	< 60

lifestyle intervention

pharmacological therapy (In patients with T2DM, is indicated the use of antidiabetic medications that have additional actions to promote weight loss, such as GLP-1 analogs).

bariatric surgery

rehabilitation (physical, neurological, cardiopulmonary, psychiatric)

S surgery to be considered in selected cases with favorable risk/benefit profile

REGIONE LAZIO

Allegato 2

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) PATOLOGIE DEL SURRENE.

REV. APRILE 2023

Redattori: Andrea M. Isidori, Maria Luisa Appetecchia, Marco Cappa, Alfredo Pontecorvi, Vincenzo Toscano, Paolo Zuppi, Maria Teresa Fonte, Maria Grazia Tarsitano, Giulio Nati, Lina Delle Monache, Andrea Lenzi.

Revisori del documento: Massimo Annicchiarico, Monica Foniciello, Guendalina Durante, Michelangelo Bartolo, Silvia Scalmana, Sergio Ribaldi.

REGIONE LAZIO

SOMMARIO

1. PREMESSA E SCOPO 4
1.1. I criteri per la scelta del problema di salute 4
1.2 La valutazione del bisogno assistenziale 5
2. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI 6
2.1 I Centri e le Strutture coinvolte 6
2.2 Il Ruolo della Telemedicina 7
2.3 Professionisti coinvolti 8
3. RIFERIMENTI NORMATIVI 9
4. EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO 9
5. LE MODALITÀ OPERATIVE DEL PDTA 10
5.1 I criteri di inclusione/esclusione 10
5.2 descrizione del percorso 11
5.2.1 Valutazione endocrinologica ... 11
Esami di primo livello ... 12
Esami di secondo e terzo livello ... 12
5.2.2 Valutazione radiologica convenzionale ... 13
5.2.3 Valutazione di medicina nucleare ... 14
5.2.4 Valutazione di radiologica interventistica ... 14
5.2.5 Valutazione cardiologica ... 14
5.2.6 Valutazione genetica ... 14
5.2.7 Valutazione oncologica ... 14
5.2.8 Valutazione psichiatrica ... 14
5.2.9 Valutazione multidisciplinare ... 15
5.2.10 Terapia chirurgica ... 16
5.2.11 Terapia medica ... 18
5.2.12 Radioterapia ... 19
5.2.13 Casi selezionati che necessitano di solo follow-up ... 20
5.3 - Flow-chart 21
5.4 – Matrice delle responsabilità 22
6. COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO 22
7. I SISTEMI INFORMATIZZATI 22

Copia

REGIONE LAZIO

7.1 Fascicolo Sanitario elettronico 23
8. IL MONITORAGGIO DEL PDTA 23
8.1Indicatori 23
9. DIFFUSIONE DEL PDTA 23
10. GLOSSARIO ED ACRONIMI 24

Copia

REGIONE LAZIO

1. PREMESSA E SCOPO

1.1. I CRITERI PER LA SCELTA DEL PROBLEMA DI SALUTE

Le ghiandole surrenaliche producono numerosi ormoni, tra cui glucocorticoidi, mineralcorticoidi, androgeni e catecolamine, tutti responsabili di funzioni fisiologiche fondamentali.

La patologia surrenalica a maggiore prevalenza è rappresentata dalle **masse surrenaliche.** Si stima infatti che le masse del surrene interessino circa il 2% della popolazione generale, ed oltre il 7% della popolazione con età superiore ai 70 anni. Nella maggior parte dei casi, il riscontro di queste lesioni avviene in modo incidentale mediante tecniche di *imaging* effettuate senza alcun sospetto di patologia surrenalica e pertanto vengono comunemente definite "incidentalomi surrenalici". Sebbene nella maggioranza dei casi queste masse risultino non secernenti e benigne, tale riscontro richiede sempre un'attenta valutazione. Infatti, anche il/la paziente asintomatico/a o paucisintomatico/a necessita di un'accurata valutazione multidisciplinare per determinare la possibile malignità della lesione, la presenza di un'eventuale ipersecrezione ormonale (anche subclinica) e delle complicanze ad essa associate, e infine, la necessità o meno di effettuare un trattamento medico o chirurgico.

In altri casi, la patologia surrenalica viene sospettata in pazienti che già presentano segni e sintomi di **ipersecrezione ormonale surrenalica**, come negli adenomi o iperplasie associate a Sindrome di Cushing, ipercortisolismo subclinico o iperaldosteronismo, carcinomi surrenalici secernenti e feocromocitomi, tutte patologie associate ad elevata morbilità e mortalità. Le frequenze delle masse surrenaliche più comunemente riscontrate sono presentate in Tabella 1.

Tra le forme maligne, il carcinoma primitivo corticosurrenalico ha incidenza annua di 0,7–2 casi/1.000.000 abitanti; più frequenti sono però le localizzazioni secondarie che raggiungono il 50%-75% in pazienti con diagnosi accertata di neoplasia. Tra le diagnosi differenziali vanno incluse anche le masse rare come linfomi, schwannomi e oncocitomi, le infezioni (come tubercolosi, istoplasmosi) e le emorragie surrenaliche.

Tabella 1. Frequenza delle principali masse surrenaliche riscontrate incidentalmente

	Studi Clinici		Studi chirurgici	
	Media %	**Range %**	**Media %**	**Range %**
Adenoma	80	33-96	55	49-69
Non secernente	75	72-84	69	52–75
Secrezione autonoma di cortisolo	12	1-29	10	1.0–15
Iperaldosteronismo	2.5	1.6-3.3	6	2.0–7.0
Carcinoma	8	1.2-11	11	1.2–12
Feocromocitoma	7	1.5-14	10	1.1–23
Mielolipoma	Nd		8	7-15
Metastasi	5	0-18	7	0–21

REGIONE LAZIO

Cisti	Nd		5	4.0–22
Ganglioneuroma	Nd	Nd	4	0–8.0

Inoltre, le lesioni surrenaliche possono essere riscontrate anche durante lo screening effettuato nel sospetto di **sindromi genetiche**. Tra queste si annoverano il feocromocitoma nella neoplasia endocrina multipla **MEN2** (si veda PDTA Neoplasie Neuroendocrine), **l'iperaldosteronismo familiare** e l'**Iperplasia Surrenalica Congenita (ISC).** La ISC è causata nel 90% dei casi da un deficit dell'enzima 21α-idrossilasi, caratterizzata da segni e sintomi variabili a seconda del tipo di mutazione e dell'enzima coinvolto, con quadri potenzialmente letali (come la forma con perdita di sali) e le forme virilizzanti. Mente le forme classiche hanno una prevalenza di 1 caso/15.000 e vengono generalmente diagnosticate in età neonatale o pediatrica, superiore è la prevalenza delle forme non classiche, solitamente diagnosticate in età adulta (1 caso/10.000 nella popolazione caucasica).

Tra le patologie surrenaliche, l'**insufficienza corticosurrenalica** primitiva o malattia di Addison ha una prevalenza in Italia che si attesta intorno ai 117 casi/1.000.000 di abitanti. Attualmente la causa più comune è di origine autoimmune, mentre più rare sono invece le forme post-infettive o genetiche. I pazienti con insufficienza corticosurrenalica primitiva presentano un rischio di mortalità maggiore rispetto alla popolazione generale, con elevato rischio di patologie cardiovascolari e alterazioni metaboliche.

Considerando la loro frequenza, nonché la possibilità di alterazioni ormonali associate ad elevata comorbilità e mortalità, le patologie surrenaliche costituiscono un problema rilevante per la salute pubblica.

1.2 LA VALUTAZIONE DEL BISOGNO ASSISTENZIALE

Per la gestione delle patologie surrenaliche sono disponibili ad oggi linee guida internazionali e consensus che illustrano il migliore iter diagnostico e terapeutico per i/le pazienti. Al fine di ridurre le procedure non necessarie e i relativi costi, è sempre necessaria la valutazione da parte di specialisti con esperienza nella patologia surrenalica. Una corretta caratterizzazione delle patologie surrenaliche necessita di molteplici procedure diagnostiche, biochimiche e radiologiche, talora eseguibili solo presso alcuni centri specializzati.

Nella gestione delle masse surrenaliche, la sequenza e la scelta degli accertamenti da eseguire, nonché una precoce e corretta selezione dei/delle pazienti candidati/e a surrenectomia, riduce drasticamente i costi, il ritardo nella diagnosi e il rischio di interventi chirurgici non necessari. I/le pazienti non candidabili all'intervento devono effettuare regolari follow-up e in alcuni casi intraprendere un trattamento medico per la riduzione di complicanze associate all'iperfunzione surrenalica.

Nei/nelle pazienti con insufficienza corticosurrenalica la terapia sostitutiva con corticosteroidi e mineralcorticoidi è indispensabile per la sopravvivenza, e il corretto dosaggio deve essere personalizzato e monitorato nel tempo. Negli ultimi anni sono state proposte nuove formulazioni

derivate dall'idrocortisone, nate con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita e mitigare gli effetti dati dalle terapie convenzionali, la cui prescrizione richiede elevata esperienza nel campo surrenalico.

È pertanto necessario elaborare delle reti assistenziali in modo da integrare le diverse strutture e organizzazioni coinvolte nella gestione dei/delle pazienti.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI

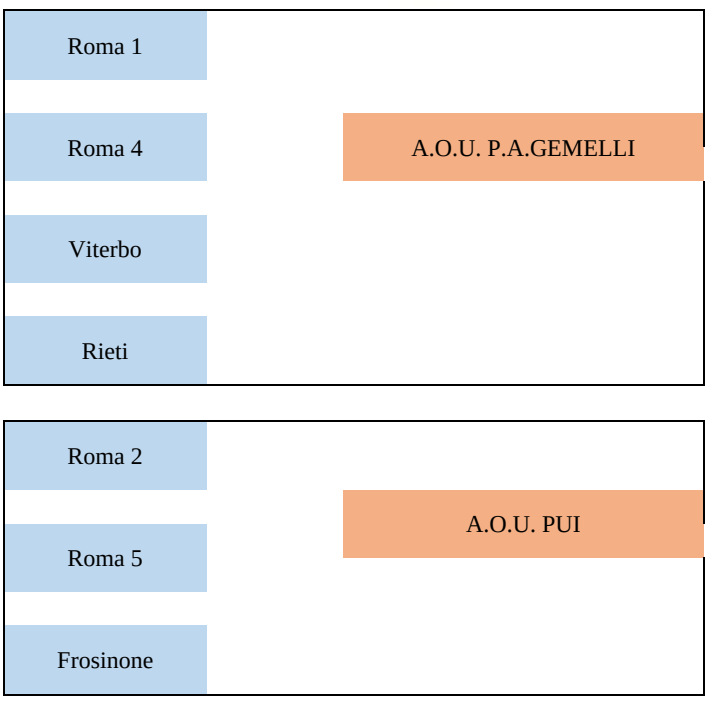
2.1 I CENTRI E LE STRUTTURE COINVOLTE

Il PDTA riguarda i centri coinvolti nella gestione delle patologie surrenaliche, fornendo appositi percorsi all'interno delle proprie strutture che comprendano prestazioni riservate ai/alle pazienti affetti/e, mediante agende dedicate. Ogni centro è in grado di fornire al/alla paziente, direttamente o mediante la creazione di reti sempre ad accesso diretto, tutti gli accertamenti diagnostici e le possibilità terapeutiche che potrebbero rendersi necessarie.

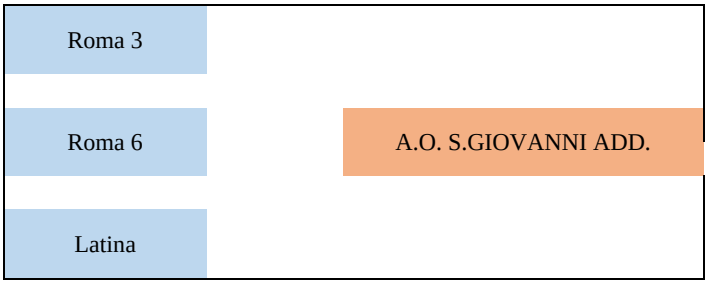
Sono coinvolte nell'erogazione del PDTA tutte le strutture specialistiche afferenti alla Rete endocrino regionale della Regione Lazio (documento G02813 del 17/03/2020 "Rete endocrino-metabolica nella Regione Lazio") in forma integrata con la medicina di territorio ed i servizi della prevenzione [Medico di Medicina generale (MMG), Distretti Sanitari, Case della Salute, Dipartimento di Prevenzione].

La Determinazione G02813 del 13.3.2020, riporta i criteri con i quali sono stati individuati i centri *Spoke* e *Hub*. In figura sono presenti le afferenze territoriali:

Afferenze territoriali Rete patologie Ghiandole surrenaliche



REGIONE LAZIO



Riguardo il PDTA per i soggetti con età 0-14 anni, l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù viene identificato come unico Hub regionale.

Destinatari del PDTA: tutti/e i/le pazienti con patologia surrenalica nota (diagnosi posta presso altro centro) o patologia surrenalica sospetta, in particolare con:

- Riscontro radiologico di una o più masse in loggia surrenalica;
- Segni e/o sintomi suggestivi di ipersecrezione (ipercortisolismo, iperandrogenismo, iperaldosteronismo, eccesso di catecolamine) o iposecrezione ormonale (insufficienza corticosurrenalica);
- Alterazioni suggestive degli esami di primo livello.

2.2 IL RUOLO DELLA TELEMEDICINA

Tra gli strumenti previsti nel PDTA, un ruolo di rilievo è svolto dai servizi di telemedicina

In accordo con le ultime "Linee Guida per i Servizi di Telemedicina – Requisiti funzionali e livelli di servizio" emanate dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Innovazione Tecnologica e la Transizione Digitale" (00658527 28/98/2022 DGSISS-MDS) e dal documento di programmazione regionale DGR n-643 del 26 luglio 2022), si individuano i seguenti servizi di telemedicina che possono essere integrati nei percorsi assistenziali dei PDTA:

- Televisita di controllo - comunicazione asincrona, con questionari che i pazienti potranno compilare, e sincrona, attraverso *videocall* tra il paziente e lo specialista o con il MMG/PLS;
- Teleconsulto Medico - richiesta di consulenza con modello *Hub-Spoke* tra medici;
- Teleconsulenza medico sanitaria - richiesta di teleconsulto a professioni sanitarie;
- Telemonitoraggio - il controllo, per pazienti selezionati, dei parametri vitali e clinici nel tempo con l'ausilio di *medical device* utilizzati dai pazienti stessi;
- Teleassitenza - servizi di telemedicina con il coinvolgimento attivo delle professioni sanitarie.

Per realizzare dei servizi di telemedicina, la Regione Lazio promuove l'uso dei propri applicativi:

- TELEADVICE per la teleconsulenza medica e la teleconsulenza medico sanitaria;
- LazioADVICE per il telemonitoraggio
- SISMED per le televisite.

REGIONE LAZIO

Il servizio di Teleassistenza potrà utilizzare in modo diverso tutte le piattaforme citate.
Tali applicativi regionali sono in corso di continuo aggiornamento e saranno sempre più adattabili e customizzabili alle diverse esigenze cliniche ed organizzative anche dei percorsi dei PDTA. Come riportato nel DGR 643, ogni Azienda/Asl potrà individuare altre soluzioni tecnologiche che però dovranno, obbligatoriamente, dialogare con la piattaforma regionale ed osservare tutte le normative di interoperabilità, sicurezza e *privacy*, indicate nelle linee guida emanate da Agenas con particolare riguardo alle "indicazioni metodologiche per la perimetrazione delle proposte di PPP per la piattaforma nazionale di Telemedicina".
Nel servizio di telemonitoraggio si potranno anche inserire nuovi *medical device* per il controllo di particolari parametri vitali. A tal proposito si rimanda al documento "Definizione delle linee guida regionali per l'acquisto dei Device – COT" del 21/11/2022 che definisce i requisiti tecnici minimi d'interoperabilità tra i Device e le piattaforme digitali di telemedicina nazionali e regionali, (Determina G16240 del 24/11/2022).
A seconda del modello organizzativo del PDTA potranno essere inseriti anche altri servizi di telemedicina quali la teleriabilitazione, la telerefertazione, ecc.
Il MMG/PLS ha la possibilità di interagire con i servizi di telemedicina accedendo ai servizi citati, visionando i referti dei teleconsulti o delle televisite e realizzando anche prestazioni di televisita con i propri assistiti come indicato nelle ultime linee guida sulla telemedicina.

2.3 PROFESSIONISTI COINVOLTI

Medico di medicina generale.

I centri che si occupano di neoplasie della regione surrenalica devono avere dei gruppi multidisciplinari dedicati, che comprendano molteplici medici specialisti tra cui:

- Endocrinologi
- Pediatri
- Cardiologi
- Chirurghi addominali/Urologi
- Genetisti
- Anatomo-patologi
- Radiologi
- Medici Nucleari
- Radioterapisti
- Oncologi
- Psicologi e/o psichiatri
- infermieri professionali e case manager

REGIONE LAZIO

3. RIFERIMENTI NORMATIVI

- Piano Nazionale della Cronicità. Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016
- Delibera di Giunta Regionale n. 626 del 30 ottobre 2018 “Programma di miglioramento e riqualificazione (art. l, comma 385 e ss. Legge 11 dicembre 2016 n. 232) Intervento 2.1 Telemedicina nelle Reti Ospedaliere dell'Emergenza. Attivazione della piattaforma "ADVICE" per il teleconsulto fra centri "Hub" e "Spoke" delle Reti dell'Emergenza, Tempo-dipendenti e delle Malattie Infettive.”
- Regione Lazio, Direzione Salute ed integrazione sociosanitaria Determinazione 17 marzo 2020, n. G02813” Adozione del documento avente ad oggetto "Rete endocrino-metabolica nella Regione Lazio".
- Decreto del Commissario ad Acta 25 giugno 2020, n. U00081 “Piano di riorganizzazione, riqualificazione e sviluppo del Servizio Sanitario Regionale 2019-2021”. (Bollettino Ufficiale della Regione Lazio 30 giugno 2020 - N. 82)
- Decreto del Commissario ad Acta 22 luglio 2020, n. U00103 “Attivazione servizi di telemedicina in ambito specialistico e territoriale. Aggiornamento del Catalogo Unico Regionale (CUR).”
- Regione Lazio, Direzione Salute ed integrazione sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione, Determinazione 18 dicembre 2020, n. G15691. Linee di indirizzo per la stesura dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali - PDTA nella cronicità. 07/01/2021 - Bollettino Ufficiale della Regione Lazio - n. 2.
- Deliberazione di Giunta regionale n. 643 del 26.7.2022 “Approvazione del documento "Linee Guida generali di programmazione degli interventi di riordino territoriale della Regione Lazio in applicazione delle attività previste dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza e dal Decreto ministeriale 23 maggio 2022, n.77"

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO

1. Betterle C, et al. (2019) Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison’s disease in adults. J Endocrinol Invest 42(12):1407–1433
2. Bornstein SR et al. (2016) Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 101(2):364-89.
3. Crafa et al. I disordini endocrini nella pratica clinica: epidemiologia e domanda di salute nella vita reale. L'Endocrinologo volume 22, pages 399–407 (2021)
4. Fassnacht M. et al. (2016) Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 175(2): G1-G34.
5. Fassnacht M et al. (2018) European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 179(4): G1-G46.

6. Fleseriu M. et al. (2021) Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. Lancet Diabetes Endocrinol.;9(12):847-875.
7. Funder JW et al. (2016) The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 101(5):1889-916.
8. Gialluisi A et al. (2018) A genetic epidemiology study of congenital adrenal hyperplasia in Italy. Clin Genet 93(2):223–227
9. Lenders JW et al. (2014) Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun;99(6):1915-42.
10. Mantero F. et al (2000) A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab 85(2):637–644
11. Meng Z et al (2020) The Quality of Clinical Practice Guidelines and Consensuses on the Management of Primary Aldosteronism: A Critical Appraisal. Front Med (Lausanne). 2020 May 5; 7:136.
12. Pivonello R, Isidori AM et al. (2016) Complications of Cushing's syndrome: state of the art. Lancet Diabetes Endocrinol. 4(7):611-29.
13. Reincke M, et al. (2019) The adrenal gland: central relay in health and disease. Exp Clin Endocrinol Diabetes 127(2–03):81–83
14. Sharma ST, et al. (2015) Cushing’s syndrome: epidemiology and developments in disease management. Clin Epidemiol 7:281–293
15. Speiser PW. et al. (2018) Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 103(11):4043-4088.

5. LE MODALITÀ OPERATIVE DEL PDTA

5.1 I CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Il PDTA è dedicato a tutti i pazienti adulti con patologia neoplastica della regione surrenalica.

Criteri di inclusione: tutti/e i/le pazienti con patologia surrenalica nota (diagnosi posta presso altro centro) o patologia surrenalica sospetta, in particolare con:

- Riscontro radiologico di una o più masse in loggia surrenalica;
- Segni e/o sintomi suggestivi di ipersecrezione (ipercortisolismo, iperandrogenismo, iperaldosteronismo, eccesso di catecolamine) o iposecrezione ormonale (insufficienza corticosurrenalica).

REGIONE LAZIO

5.2 DESCRIZIONE DEL PERCORSO

L'acceso al PDTA del paziente, potrà avvenire attraverso la prescrizione, da parte delle seguenti figure:

- Medico di Medicina Generale (MMG)
- Medico specialista ambulatoriale o ospedaliero
- Medico di pronto soccorso

della prestazione, in modalità dematerializzata, di:

prima visita endocrinologica (codice CUR 89.7_18), in classe di priorità Breve o Differibile e la prestazione tracciante (DTSUR_1), quesito diagnostico: sospetta massa/lesione surrenalica

In caso di referto di esame diagnostico sospetto per patologia maligna, la prescrizione della prima visita endocrinologica deve riportare la classe di priorità B (breve - entro 10 giorni) e il prescrittore deve contattare il *case manager* del PDTA.

La visita sarà prenotabile su agende dedicate, prenotabili da call center regionale (069939), le quali conterranno la prestazione tracciante DTSUR_1.

Tutte le successive prestazioni previste nel PDTA dovranno essere prescritte, in modalità dematerializzata, dallo specialista, gestite dal *case manager* e prenotate su agende di continuità interne, visibili e non prenotabili da *call center* regionale.

Tutte le prescrizioni previste nel PDTA, ad eccezione degli esami di laboratorio, dovranno contenere la prestazione tracciante DTSUR_1.

Il *case manager* farà da collegamento e supporto al paziente per le attività amministrative collegate alla patologia (es. rilascio esenzione, etc).

5.2.1 Valutazione endocrinologica

Tutti/e i/le pazienti con riscontro o alto sospetto di una patologia surrenalica devono essere sottoposti a un'accurata valutazione clinica, alla ricerca di segni e sintomi suggestivi di iperfunzione surrenalica o ipofunzione surrenalica, con anamnesi completa e mirata ed esame obiettivo accurato rapportato all'età del soggetto. Successivamente verranno richiesti esami di primo livello.

Solo in base ai risultati degli esami di primo livello, integrati dalla valutazione clinica, si procederà agli esami di secondo e/o terzo livello (da effettuare presso centri ospedalieri selezionati).

In casi selezionati, in relazione a determinanti di vulnerabilità che possano influenzare il rischio di aggravamento di malattia, può essere indicata l'esecuzione di un day hospital diagnostico per la tutela della fragilità del/della paziente.

REGIONE LAZIO

Tempo massimo stimato per la presa in carico: 8 settimane

Esami di primo livello

Gli esami di primo livello sono volti a valutare eventuali ipersecrezioni o deficit ormonali e sono riassunti in Tabella 2.

Tabella 2 - Esami di primo livello (*9059*)	
Sospetta insufficienza corticosurrenalica	
Cortisolo delle ore 8:00 (90.15.3_2)	Na (90.40.4_2)
Glicemia (90.27.1_2)	K (90.37.4_2)
Sospetta Sindrome di Cushing (dopo aver escluso l'assunzione di glucocorticoidi esogeni). Almeno due indagini tra:	
Cortisolo libero urinario su urine delle 24 ore 2 misurazioni (90.15.3_4)	Cortisolo dopo test di soppressione con 1 mg di Desametasone (90.15.3_2) oppure
Cortisolo salivare notturno 2 misurazioni (90.15.3_5)	Cortisolo dopo test al desametasone a basse dosi (0.5 mg ogni 6 ore per due giorni) (90.15.3_2)
Sospetto Iperaldosteronismo primitivo (da eseguire senza restrizione dell'apporto di sale e dopo correzione di eventuale ipokaliemia e adeguato wash out farmacologico)	
Aldosterone Dopo Moto (90.05.3_5)	Renina Dopo Moto (90.40.2_4)
Potassio (90.37.4_2)	Attività reninica plasmatica
Sospetto Feocromocitoma (previa dieta ammino-priva)	
Metanefrine o normetanefrine plasmatiche (90.04.2_2, 90.04.2_3) e/o urinarie (90.04.3_2, 90.04.3_3) sulle urine delle 24 ore	
Sospetta Iperplasia Surrenalica Congenita:	
17OHProgesterone (90.01.2_0)	
Presenza di massa surrenalica/ iperplasia riscontrata incidentalmente:	
Cortisolo dopo test di soppressione con 1 mg di Desametasone (90.15.3_2)	*Per escludere Sindrome di Cushing e ipercortisolismo subclinico*
Aldosterone dopo moto (90.05.3_5)	*Per escludere iperaldosteronismo (previo adeguato wash-out farmacologico e dieta normosodica)*
Renina dopo moto (90.40.2_4)	
Potassio (90.37.4_2)	
DHEAS (90.17.2_0)	*Per escludere iperandrogenismo*
Testosterone totale (90.41.3_0)	
Delta4androstenedione (90.17.3_0)	
17OHProgesterone (90.01.2_0)	*Per escludere iperplasia surrenalica congenita in pazienti con iperplasia bilaterale*
Metanefrine o normetanefrine plasmatiche (90.04.2_2, 90.04.2_3) e/o urinarie (90.04.3_2, 90.04.3_3) sulle urine delle 24 ore	*Per escludere feocromocitoma (previa dieta ammino-priva)*

Esami di secondo e terzo livello

Sulla base della valutazione clinica e dell'esito degli esami di primo livello, lo/la specialista endocrinologo/a o pediatra prescriverà eventuali esami di secondo e terzo livello.

Sospetta Sindrome di Cushing e ipercortisolismo subclinico

In caso di segni e sintomi tipici di Sindrome di Cushing ed esami di primo livello alterati è necessario effettuare un prelievo per ACTH (90.15.2_2) che, qualora ridotto, permette di confermare l'origine surrenalica dell'ipercortisolismo. Se ACTH è normale o aumentato si veda PDTA neoplasia della regione ipotalamo-ipofisaria per successivo iter. Inoltre, in casi selezionati, può essere eseguito il ritmo del cortisolo alle ore 8:00, 12:00, 16:00, 20:00 e 24:00 (90.15.3_2)

Nel sospetto di diabete mellito secondario a ipercortisolismo, possono essere richiesti esami quali glicemia (90.27.1_2), insulinemia (90.29.1_2), HbA1c (90.8.1_0), OGTT per glicemia e insulinemia ai tempi 0-60'-120' nel sospetto di diabete mellito (90.26.4_2, 90.28.5_3).

REGIONE LAZIO

Sospetto Iperaldosteronismo primitivo

In caso di sospetto clinico di iperaldosteronismo ed elevato rapporto Aldosterone/renina, nonostante dieta normosodica e adeguato wash-out farmacologico da trattamenti interferenti con il sistema renina-angiotensina-aldosterone, è necessario effettuare un test di conferma. Le attuali linee guida non identificano un test *gold-standard* e tra quelli suggeriti ci sono:

- Test con infusione idrosalina (99.22_0) con dosaggio dell'aldosterone (90.05.3_5), renina (90.40.2_2), cortisolo (90.15.3_2) e potassio (90.37.4_2) a 0 e 4 ore (03.92).
- Test al Captopril (99.22_0) con dosaggio di aldosterone (90.05.3_5), renina (90.40.2_2) e cortisolo (90.15.3_2) a 0 e 2 ore dalla somministrazione.

Sospetto Feocromocitoma

In caso di sospetto clinico di feocromocitoma e riscontro in doppia determinazione di elevati livelli di normetanefrine, metanefrine nella raccolta delle urine delle 24 ore o su siero, previa dieta ammino-priva nei giorni precedenti il prelievo e/o raccolta urinaria, potrà essere richiesto a giudizio clinico un *test di soppressione con clonidina* (99.22_0) con dosaggio a 0 e 3 ore delle normetanefrine plasmatiche.

Nel sospetto di diabete mellito secondario a feocromocitoma, possono essere richiesti esami quali glicemia (90.27.1_2), insulinemia (90.29.1_2), HbA1c (90.8.1_0), OGTT per glicemia e insulinemia ai tempi 0-60'-120' nel sospetto di diabete mellito (90.26.5_0, 90.28.5_3).

Sospetta Iperplasia Surrenalica Congenita

In caso di segni e sintomi compatibili con iperplasia surrenalica congenita e se presente un aumento del 17OH progesterone, deve essere richiesto come test di conferma un ACTH test (Test al Synacthen) per 17OHP (ai tempi 0,30', 60') e cortisolo (ai tempi 0',30') (90.35.2_2 e 90.34.2_4).

Sospetta insufficienza corticosurrenalica

In caso di valori di cortisolo basale borderline per la diagnosi di insufficienza corticosurrenalica, è indicata l'esecuzione di un ACTH test (Test al Synacthen), con valutazione del cortisolo (ai tempi 0',30') dalla somministrazione di 250 mcg di tetracosactide (90.15.3_2; 99.22).
Tempo massimo stimato per l'esecuzione degli esami dinamici di secondo e terzo livello: 8 settimane

5.2.2 Valutazione radiologica convenzionale

Per differenziare le lesioni surrenaliche maligne da quelle benigne, è necessario ricorrere ad un imaging morfologico come la RM surreni (88.95.1_5; 88.97) con sequenze in phase-out phase, oppure con una TC surrenalica con mezzo di contrasto (87.71.1_5; 88.01). La valutazione della funzionalità renale è necessaria prima della somministrazione di mezzo di contrasto, tramite dosaggio della creatinina (90.16.3). In età pediatrica le procedure radiologiche potranno essere effettuate in narcosi.
Tempo massimo stimato: 12 settimane

REGIONE LAZIO

5.2.3 Valutazione di medicina nucleare

Tra le indicazioni allo studio funzionale medico-nucleare delle patologie surrenaliche ci sono l'individuazione e la caratterizzazione di lesioni maligno e/o metastatiche con la 18F-FDG-PET/CT (92.18.7). Nel sospetto di feocromocitoma, può essere richiesta una scintigrafia con 123I-metaiodobenzilguanidina (MIBG) (92.19.2_0) o una scintigrafia con 18F-FDOPA (92.18.7), come modalità di imaging funzionale.
Tempo massimo stimato: 12 settimane dalla richiesta dell'esame

5.2.4 Valutazione di radiologica interventistica

Nei casi confermati di iperaldosteronismo biochimico, per discernere tra secrezione bilaterale (prevalentemente dovuta a iperplasia surrenalica bilaterale) e un'iperproduzione monolaterale (sostenuta da adenoma surrenalica), può essere eseguita una procedura di cateterismo delle vene surrenaliche prima di procedere a surrenectomia, allo scopo di evidenziare un gradiente secretorio di aldosterone tra i due surreni e localizzare pertanto la lesione secernente.
Tempo massimo stimato: 12 settimane dalla richiesta dell'esame

5.2.5 Valutazione cardiologica

I/le pazienti con evidenza biochimica di ipercortisolismo-ACTH indipendente (sindrome di Cushing, ipercortisolismo subclinico), iperaldosteronismo primitivo e feocromocitoma devono essere sottoposti a valutazione cardiologica (89.01_7, 89.01_68) con effettuazione di ecocardiogramma (88.72.3_52), elettrocardiogramma (89.52_0) e monitoraggio pressorio delle 24 ore (89.61.1_2), per lo studio delle complicanze cardiovascolari legate all'ipersecrezione ormonale.
Tempo massimo stimato: 8 settimane dalla richiesta dell'esame

5.2.6 Valutazione genetica

Nei casi clinicamente indicati (storia familiare, esordio in età giovanile, presenza di più neoplasie, quadro sindromico, storia di carcinoma midollare tiroideo, feocromocitoma e/o paraganglioma) può essere richiesta una consulenza genetica (89.01_54, 89.01_96) al fine di valutare l'esecuzione di test getici specifici.
Tempo massimo stimato: 12 settimane dalla richiesta dell'esame

5.2.7 Valutazione oncologica

I/le pazienti che abbiano ricevuto una diagnosi di neoplasia primitiva del surrene o che risultino affetti da una localizzazione secondaria surrenalica di altra neoplasia, dovrebbero effettuare una visita oncologica (89.01_36, 89.01_86) al fine di programmare un intervento terapeutico coordinato ed efficace, basato sulle attuali linee guida, indirizzando il/la paziente verso il percorso più indicato per il tipo di tumore riscontrato, il suo stadio, le comorbidità in atto e l'aspettativa di vita.
Tempo massimo stimato: 2 settimane dalla richiesta dell'esame

5.2.8 Valutazione psichiatrica

I/le pazienti con una diagnosi di Sindrome di Cushing presentano frequentemente disturbi del sonno, disturbi d'ansia, depressione, disturbo bipolare o più in generale disfunzioni neuro-cognitive. Dovrebbero pertanto effettuare una visita psichiatrica (34.12.1_0, 89.01_106) o intraprendere un

percorso psicoterapeutico per valutare e trattare eventuali segni/sintomi di compromissione psichiatrica o psicologica emersi in conseguenza della patologia di base.
Tempo massimo stimato: 8 settimane dalla richiesta dell'esame

5.2.9 Valutazione multidisciplinare

I centri che si occupano di lesioni surrenaliche devono avere dei gruppi multidisciplinari dedicati, che si riuniscano con cadenza fissa, almeno mensile, e che comprendano molteplici specialisti tra cui:

- Endocrinologi
- Pediatri
- Cardiologi
- Chirurghi addominali/Urologi
- Genetisti
- Anatomo-patologi
- Radiologi
- Medici Nucleari
- Radioterapisti
- Oncologi
- Psicologi e/o psichiatri

Ove possibile, partecipano alle riunioni anche i medici in formazione specialistica e il personale infermieristico dedicato.

Le riunioni potranno anche essere svolte utilizzando i servizi previsti dalla telemedicina.

Nel corso della riunione:

- Si svolge la discussione dei casi clinici e la pianificazione del percorso terapeutico personalizzato per il paziente;
- Si programmano gli accertamenti e gli interventi terapeutici successivi.

La seduta si conclude con la compilazione di un verbale che deve contenere le seguenti informazioni:

- Dati anagrafici, anamnestici e clinici del paziente;
- Referti degli esami effettuati;
- Decisioni prese circa le strategie diagnostiche e terapeutiche;
- Nominativi del personale coinvolto nella riunione.

Il verbale viene quindi sottoscritto dai referenti presenti alla riunione multidisciplinare e viene inserito nella cartella clinica diventandone, quindi, parte integrante. Tutte le fasi assistenziali successive alla riunione multidisciplinare (visite, intervento chirurgico, ecc.) sono seguite e documentate mediante aggiornamento continuo del verbale.

Tempo massimo stimato: 16 settimane dalla presa in carico del paziente

Copia

REGIONE LAZIO

5.2.10 Terapia chirurgica

Indicazioni

- Lesioni surrenaliche con ipersecrezione ormonale franca (iperaldosteronismo primitivo, Sindrome di Cushing, feocromocitoma, iperandrogenismo) e in casi selezionati in pazienti con ipercortisolismo subclinico;
- Carcinomi corticosurrenalici o masse con alto sospetto radiologico di malignità;
- Lesioni surrenaliche > 4 cm;
- Metastasi in casi selezionati;

Tipo di intervento chirurgico

Il gruppo multidisciplinare deve comprendere un chirurgo generale (89.01_9) o urologo specializzato nella patologia surrenalica (che esegua almeno 25 interventi annui) ed esperto nell'utilizzo di tecniche laparoscopiche (89.01_49). Nel carcinoma corticosurrenalico, l'esito chirurgico viene classificato in: R0 (resezione radicale con margini microscopicamente indenni), Rx (non noto lo stato dei margini), R1 (resezione incompleta con interessamento microscopico dei margini), R2 (resezione incompleta con residuo macroscopico).
Tempo massimo stimato per ricovero in elezione: 12 settimane dalla decisione multidisciplinare

Valutazione preoperatoria

Tutti i pazienti devono essere sottoposti ad una rivalutazione endocrinologica pre-intervento.

Preparazione chirurgica feocromocitoma

I/Le pazienti affetti/e da feocromocitoma secernenti catecolamine sono a rischio di sviluppare episodi ipertensivi e/o squilibri emodinamici in caso di interventi chirurgici maggiori. La prevenzione di tali eventi si avvale di un'adeguata terapia alfa-litica nelle settimane precedenti l'intervento. In caso di tachicardia si può associare, solo dopo l'inizio della terapia alfa-litica, una terapia con betabloccante. È necessario un attento monitoraggio della pressione arteriosa e un'adeguata idratazione con soluzione fisiologica prima dell'intervento.

Preparazione chirurgica Sindrome di Cushing e ipercortisolismo subclinico

L'ipercortisolismo può portare ad insufficienza surrenalica a seguito dell'asportazione della massa secernente cortisolo. È pertanto raccomandato il trattamento peri-operatorio con glucocorticoidi in tutti i pazienti sottoposti a intervento chirurgico in cui vi sia evidenza di una secrezione di cortisolo. Utile in questi casi una profilassi con eparina a basso peso molecolare in considerazione del rischio trombotico aumentato in questa categoria di pazienti.

Copia

REGIONE LAZIO

Preparazione chirurgica Iperaldosteronismo

Prima dell'intervento di surrenectomia dovrebbe essere ottenuta una normalizzazione della pressione arteriosa (idealmente con antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi) e la correzione dei livelli di potassio se alterato, per ridurre al minimo le complicanze peri operatorie.

Preparazione chirurgica Masse non secernenti (metastasi, linfomi…)

Prima dell'intervento di surrenectomia dovrebbe essere sempre valutata la presenza di un'eventuale insufficienza corticosurrenalica con prelievo per cortisolo (si vedano esami di primo livello). Se presente insufficienza corticosurrenalica si somministra idrocortisone 100 mg i.m. o e.v. al mattino e 100 mg la sera (ore 18:00); tale posologia dovrà essere continuata ogni 12 ore nei 2-3 giorni successivi all'intervento e seguita da terapia sostitutiva orale con glucocorticoidi.

Esame istologico del campione operatorio

I pezzi chirurgici sono posti in formalina neutra tamponata al 10% entro un'ora dall'asportazione ed inviati nel più breve tempo possibile al Laboratorio di Anatomia Patologica.

Il referto dovrebbe includere le seguenti informazioni:

- Descrizione macroscopica del pezzo operatorio
  - Dimensioni
  - Valutazione macroscopica
- Descrizione microscopica della neoplasia
  - In caso di adenoma o carcinoma surrenalici:
    - Immunoistochimica
    - Espressione di p53
    - Numero di mitosi per campo
    - Ki 67
    - Fattori di trascrizione
    - Citocheratine
  - In caso di altre neoplasie:
    - Istotipo in accordo alla classificazione WHO
    - Grado istologico in accordo alla classificazione WHO
    - Eventuali altri parametri in accordo alle linee guida di riferimento

Il laboratorio di Anatomia Patologica deve superare annualmente i controlli di qualità previsti dalla società italiana di Anatomia Patologica per quanto riguarda l'appropriatezza delle colorazioni immunoistochimiche, nonché della loro valutazione.

Tempo massimo stimato per la consegna del referto istologico: 4 settimane dall'intervento

Valutazione postoperatoria

Tutti i/le pazienti sottoposti/e a surrenectomia devono essere strettamente seguiti/e nel postoperatorio per monitorare l'eventuale insufficienza corticosurrenalica insorta dopo l'intervento e adeguare la

terapia medica. Nell'insufficienza corticosurrenalica ruolo chiave riveste l'educazione del paziente ma anche dei suoi familiari per evitare l'insorgenza di crisi surrenaliche: è necessario insegnare loro come eseguire l'iniezione di Idrocortisone e fornire il kit di emergenza (Emergency Card, istruzioni ed Idrocortisone emisuccinato sodico 100 mg fiale).

Inoltre, è raccomandata l'esecuzione del bilancio idrico giornaliero, un controllo degli elettroliti e della glicemia, e un monitoraggio pressorio, con frequenza che varia caso per caso. Nel follow up dovranno essere eseguiti tutti o parte degli esami che rientrano nella valutazione di primo livello (vedi sopra).

5.2.11 Terapia medica

Sindrome di Cushing

La terapia medica è indicata nei/nelle pazienti che non vogliano sottoporsi ad intervento chirurgico per scelta personale o che non possano sottoporsi ad intervento chirurgico per comorbidità, oppure nel caso in cui si debbano ridurre i livelli di cortisolo in attesa dell'intervento chirurgico, al fine di ridurre il rischio peri operatorio dovuto all'ipercortisolismo stesso.

La terapia medica si basa sull'uso dei seguenti farmaci Inibitori della steroidogenesi surrenalica (metirapone, ketoconazolo, osilodrostat).

Iperaldosteronismo primitivo

Nei pazienti affetti da iperaldosteronismo primitivo la terapia medica può essere effettuata in attesa dell'intervento chirurgico per ripristinare normali livelli di potassio o nel caso di pazienti che non possano o non vogliano sottoporsi a chirurgia. La terapia prevede l'utilizzo di anti-aldosteronici (Spironolattone, Canrenone, Eplerenone).

Carcinoma corticosurrenalico

L'elevata tendenza del carcinoma corticosurrenalico a recidivare anche quando operato radicalmente (70-85% dei casi circa), ha posto l'attenzione sul potenziale ruolo di una terapia adiuvante nei casi con elevato indice di proliferazione cellulare o in caso di malattia con estensione extra-surrenalica alla diagnosi. In questi casi, il mitotane è considerato il farmaco di riferimento, oltre che per la malattia avanzata. In genere, viene raccomandato per pazienti con alto rischio di recidiva (Stadio III, Rx-R1, Ki-67 >10%). La somministrazione del farmaco, che può presentare importanti effetti collaterali e va associata alla terapia sostitutiva con glucocorticoidi di sintesi, viene fornita seguendo schemi terapeutici che si adattano alle caratteristiche dei pazienti. Il tempo medio raccomandato per l'inizio della terapia adiuvante è circa 4 settimane dall'intervento chirurgico (variabile a seconda del quadro clinico del paziente). Per quanto riguarda l'utilizzo dei farmaci citostatici, non vi sono attuali dati che ne giustifichino l'impiego a scopo adiuvante. Invece, nei/nelle pazienti con malattia avanzata/metastatica il trattamento chirurgico della lesione primitiva e/o delle metastasi, qualora fattibile con intento di radicalità, rappresenta la prima opzione, in quanto associato ai migliori tassi di sopravvivenza osservati anche in tale setting di pazienti. È anche indicato il trattamento chirurgico di "debulking" in pazienti selezionati, in particolare in presenza di tumori secernenti. Le terapie

REGIONE LAZIO

raccomandate in queste fasi di malattia non prevedono un algoritmo specifico; pertanto, il quadro clinico del paziente, le metodiche a disposizione e l'esperienza del singolo centro saranno essenziali per la decisione terapeutica migliore fra le opzioni disponibili. Le terapie sistemiche comprendono in I linea: il mitotane in monoterapia, in pazienti con caratteristiche di malattia favorevoli (basso indice proliferativo, progressione di malattia limitata, malattia paucisintomatica); l'associazione di mitotane con farmaci chemioterapici, indicato nei casi di malattia più aggressiva, sintomatica, plurimetastatica, in cui vi sia l'esigenza di un controllo di malattia più rapido, che si traduce in un miglioramento della qualità di vita del paziente. Lo schema più utilizzato e considerato attualmente lo standard di trattamento di I linea di pazienti non operabile o in rapida progressione è quello che comprende l'associazione di Mitotane con Etoposide, Doxorubicina e farmaci contenenti platino (Cisplatino, Carboplatino). Tale schema è tuttavia gravato da una tossicità non trascurabile, per cui, in alcuni casi selezionati, può essere proposto uno schema più tollerabile contenente una chemioterapia con farmaci contenenti platino in associazione a mitotane. Sulla base di risultati incoraggianti ottenuti in pazienti in progressione dopo una I linea chemioterapica contenente Cisplatino, può essere presa in considerazione in II linea l'associazione di Gemcitabina endovena + Capecitabina orale metronomica (ovvero somministrata a basse dosi, senza interruzione fra un ciclo e l'altro, fatto salvo per tossicità, sfruttando l'effetto del farmaco attraverso un'azione antiangiogenetica e di stimolazione sulla risposta immunitaria antitumorale).

Lesioni metastatiche

La terapia medica delle lesioni metastatiche varia a seconda del tipo di neoplasia primitiva e delle condizioni generali del paziente e necessita di una valutazione oncologica specifica.

Morbo di Addison e iperplasia surrenalica congenita

Nei/nelle pazienti affetti/e da insufficienza corticosurrenalica (Morbo di Addison, iperplasia surrenalica congenita forma classica, metastasi o linfomi bilaterali) deve essere somministrata una terapia sostitutiva con glucocorticoidi di sintesi (Idrocortisone, Cortone Acetato, Idrocortisone a rilascio modificato) per mimare i livelli fisiologici di secrezione del cortisolo. In caso di deficit di mineralcorticoidi, deve essere somministrato anche il fludrocortisone orale. I pazienti insufficienti devono assumere la terapia sostitutiva per tutta la vita e sono esposti ad alto rischio di sviluppare eventi acuti definiti "crisi surrenaliche", potenzialmente fatali in seguito a stress o eventi traumatici. Pertanto, la terapia sostitutiva con glucocorticoidi prevede un aumento della posologia in questi casi (come patologie importanti o interventi chirurgici maggiori o minori). Nell'insufficienza corticosurrenalica ruolo chiave riveste l'educazione del paziente ma anche dei suoi familiari per evitare l'insorgenza di crisi surrenaliche: è necessario insegnare loro come eseguire l'iniezione di Idrocortisone e fornire il kit di emergenza (Emergency Card, istruzioni ed Idrocortisone emisuccinato sodico 100 mg fiale).
Tempo massimo stimato per l'inizio della terapia medica: 2 settimane dalla decisione multidisciplinare

5.2.12 Radioterapia

(*valutazione radioterapica codice 89.01_47, 89.01_92; radioterapia stereotassica codice 92.24.4*).

Copia

REGIONE LAZIO

Carcinoma corticosurrenalico

Il ruolo della radioterapia adiuvante è controverso con indicazione in casi selezionati ad elevato rischio di recidiva, dopo valutazione multidisciplinare.
Tempo massimo stimato per la presa in carico: 8 settimane

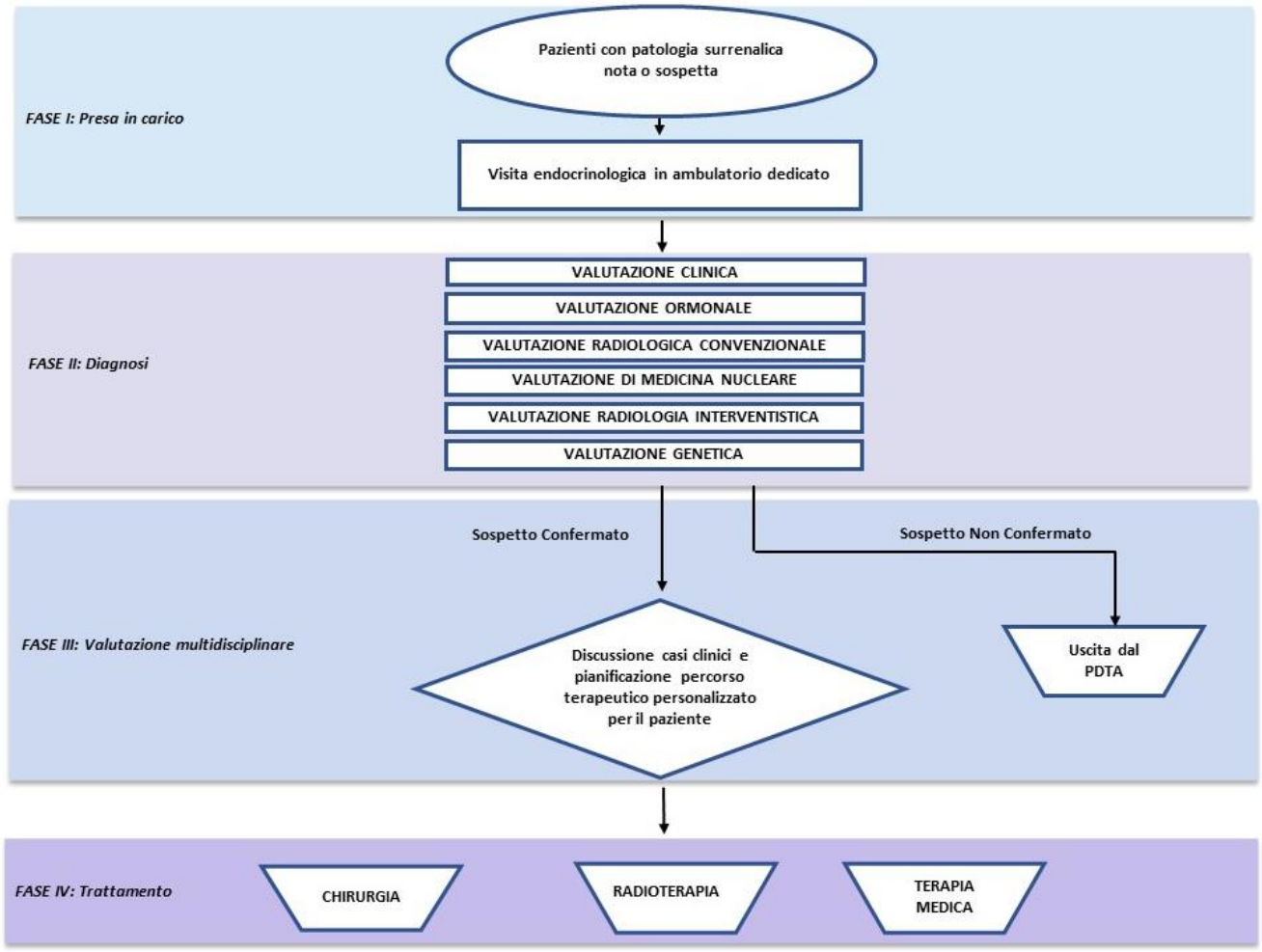
5.2.13 Casi selezionati che necessitano di solo follow-up

I pazienti affetti da adenomi surrenalici che non necessitano di chirurgia (adenomi non secernenti, oppure associati ad ipercortisolismo subclinico senza o con ridotte comorbidità legate ad ipercortisolismo) possono, a giudizio clinico, non essere sottoposti ad alcun trattamento (medico, chirurgico o radioterapico) ed essere sottoposti a follow-up, dopo aver discusso con il paziente i possibili rischi e benefici dei vari approcci terapeutici disponibili. Le linee guida indicano l'esecuzione di una RM o TC di controllo a 6-12 mesi dal primo riscontro per escludere una crescita significativa. Nei pazienti in cui la lesione non aumenta di dimensioni è suggerito ripetere un ulteriore imaging ogni anno nei successivi 3 anni e successivamente in maniera meno frequente.

Copia

REGIONE LAZIO

5.3 - FLOW-CHART



REGIONE LAZIO

5.4 – MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

R = responsabile; C = coinvolto

	Endocrinologo/ Pediatra	Chirurgo/Urologo	Psichiatra	Cardiologo	Genetista	Radiologo	Medico nucleare	Oncologo	Radioterapista
Valutazione endocrinologica	R	C				C	C	C	C
Valutazione cardiologica	C			R					
Valutazione oncologica	C	C				C	C	R	C
Valutazione psichiatrica	C		R						
Prescrizione esami	R	C	C	C	C	C	C	R	C
Esecuzione esami radiologici e di medicina nucleare	C	C				R	R	C	C
Analisi genetiche	C				R				
Decisione terapeutica	R	R				C	C	R	C
Trattamento medico	R	R	C	C				C	C
Trattamento chirurgico	C	R						C	C
Trattamento Radioterapico	C							C	R

6. COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO

Nell'organizzazione del PDTA a livello aziendale, è opportuno coinvolgere, così come è stato fatto a livello regionale, le Associazioni di volontariato che rappresentano un interlocutore privilegiato già dalle fasi progettuali e organizzative degli interventi; il loro coinvolgimento, infatti, contribuisce a migliorare la qualità dei servizi sanitari. La partecipazione delle associazioni alla governance sanitaria può esprimersi attraverso l'attivismo civico volto a tutelare i diritti dei cittadini e promuoverne l'empowerment di comunità e/o un diretto coinvolgimento a tutti i livelli istituzionali e decisionali.
Le associazioni sono le prime ad intercettare i bisogni inespressi dei malati e favorire iniziative per rispondervi.
Nello specifico vengono riconosciute alle organizzazioni di volontariato un ruolo rilevante nelle attività di informazione, formazione, assistenza, supporto, valutazione della qualità delle strutture e dei percorsi, *advocacy* e azioni di *lobbing.*

7. I SISTEMI INFORMATIZZATI

Al fine di ottimizzare la gestione dei/le pazienti con patologia surrenalica nota o sospetta sarà utilizzata una cartella elettronica condivisa in modo da evitare che si ripetano accertamenti già

REGIONE LAZIO

eseguiti o che le informazioni ottenute e raccolte nel primo livello debbano essere nuovamente trascritte in corso di visita presso il centro di secondo livello.

7.1 FASCICOLO SANITARIO ELETTRONICO

I referti delle prestazioni erogate nel PDTA saranno inseriti nel fascicolo sanitario elettronico dell'utente (FSE), dalla visita di accesso alle prestazioni diagnostiche. Al momento attuale vengono inseriti nel FSE i referti degli esami di laboratori e delle tele visite effettuate attraverso SISMED. Anche a seguito degli interventi del PNRR sia a livello regionale che a livello nazionale il FSE è in continua evoluzione e sono in continua implementazione le tipologie di referti che potranno essere inseriti nello stesso.

8. IL MONITORAGGIO DEL PDTA

8.1INDICATORI

La corretta applicazione del PDTA verrà valutata sulla base di alcuni indicatori di processo. Si stima che almeno l'80% dei pazienti possa effettuare le seguenti procedure entro il tempo massimo stabilito:

1. Esecuzione visita endocrinologica in ambulatorio dedicato entro 8 settimane
2. Esecuzione esame di radiologia tradizionale (RM o TC) entro 12 settimane
3. Discussione multidisciplinare del caso: entro 16 settimane dalla presa in carico
4. Inizio terapia medica: entro 2 settimane dalla decisione multidisciplinare
5. Tempo di attesa massimo per ricovero in elezione per terapia chirurgica: entro 12 settimane dalla decisione multidisciplinare

9. DIFFUSIONE DEL PDTA

E' prevista una strategia di diffusione che prevede incontri per conferire importanza, condivisione e visibilità al processo di cambiamento/innovazione introdotto dal PDTA sia all'interno delle strutture sanitarie coinvolte sia all'esterno. La diffusione alle strutture coinvolte, agli operatori, ai pazienti, associazioni e ad altri stakeholder avverrà attraverso modalità di comunicazione con i canali tradizionali e con modalità diverse (sito web, piani formativi, incontri ad hoc) che prevedono anche "interventi di informazione e di educazione alla salute" rivolte alla popolazione, ai pazienti, loro associazioni e famigliari, in modo tale che il paziente sia informato sulle opportunità offerte dal PDTA.

REGIONE LAZIO

10. GLOSSARIO ED ACRONIMI

ACTH: corticotropina
DHEAS: deidroepindrosterone solfato
FSH: ormone follicolo-stimolante
ISC: iperplasia surrenalica congenita
LH: ormone luteinizzante
PDTA: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PET: Tomografia a emissione di positroni
RM: risonanza magnetica
TC: tomografia computerizzata
CUR: Catalogo Unico Regionale delle prestazioni di medicina specialistica ambulatoriale

Copia

REGIONE LAZIO

Allegato 3

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE (PDTA)

PATOLOGIE DELLA TIROIDE

REV. APRILE 2023

Redattori: Andrea M. Isidori, Alfredo Pontecorvi, Andrea Fabbri, Marialuisa Appetecchia, Paolo Zuppi, Maria Teresa Fonte, Maria Grazia Tarsitano, Lina Delle Monache, Giulio Nati, Andrea Lenzi.

Revisori del documento: Massimo Annicchiarico, Monica Foniciello, Guendalina Durante, Michelangelo Bartolo, Silvia Scalmana, Sergio Ribaldi.

REGIONE LAZIO

SOMMARIO

1. PREMESSA E SCOPO 4
1.1. I criteri per la scelta del problema di salute 4
1.2 La valutazione del bisogno assistenziale 5
2. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI 6
2.1 I centri e le strutture coinvolte 6
2.2 Il ruolo della telemedicina 8
2.3 Professionisti coinvolti 9
3. RIFERIMENTI NORMATIVI 10
4. EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO 10
5. LE MODALITÀ OPERATIVE DEL PDTA 11
5.1 I criteri di inclusione/esclusione 11
5.2 Descrizione del percorso 11
5.2.1 Valutazione endocrinologica 12
Esami di primo livello 13
Esami di secondo e terzo livello 13
Sospetto ipertiroidismo 13
Sospetto carcinoma tiroideo 13
5.2.2 Valutazione di medicina nucleare 13
5.2.3 Valutazione cardiologica 14
5.2.4 Valutazione oculistica 14
5.2.5 Valutazione genetica 14
5.2.6 Valutazione oncologica 14
5.2.7 Valutazione radioterapica 14
5.2.8 Valutazione multidisciplinare 15
5.2.9 Terapia chirurgica 15
Indicazioni 15
Tipo di intervento chirurgico 16
Valutazione preoperatoria 16
Esame istologico del campione operatorio 16
Valutazione postoperatoria 17
5.2.10 Terapia medica 17
Ipertiroidismo 17
Carcinoma differenziato della tiroide 17
Lesioni metastatiche 17
5.2.11 – Terapia radiometabolica 17

Copia

REGIONE LAZIO

Ipertiroidismo 17
Carcinoma tiroideo 18
5.2.12 Termoablazione con radiofrequenza 18
5.2.13 Radioterapia 18
Carcinoma indifferenziato della tiroide *18*
5.3 - Flow-chart 19
5.4 – Matrice delle responsabilità 22
6. COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO 23
7. I SISTEMI INFORMATIZZATI 23
7.1 Fascicolo Sanitario elettronico 23
8. IL MONITORAGGIO DEL PDTA 23
8.1 Indicatori 23
9. DIFFUSIONE DEL PDTA 24
10.GLOSSARIO E ACRONIMI 24

Copia

REGIONE LAZIO

1. PREMESSA E SCOPO

1.1. I CRITERI PER LA SCELTA DEL PROBLEMA DI SALUTE

La tiroide è costituita da due principali popolazioni cellulari: i tireociti o cellule follicolari, che producono gli ormoni tiroidei triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), e le cellule C o parafollicolari che producono calcitonina. I suddetti ormoni sono responsabili di funzioni fisiologiche fondamentali.

La **tireopatia nodulare** è un problema clinico comune. Studi epidemiologici hanno mostrato che la prevalenza dei noduli tiroidei palpabili è di circa il 5% nelle donne e dell'1% negli uomini che vivono in zone con sufficiente apporto di iodio. Al contrario, l'ultrasonografia ad alta risoluzione può rilevare i noduli tiroidei nel 19-68% degli individui selezionati casualmente, con frequenze più elevate nelle donne e negli anziani.

L'importanza clinica dei noduli tiroidei risiede nella necessità di escludere il **carcinoma della tiroide**, che si verifica nel 7-15% dei casi a seconda dell'età, del sesso, della storia di esposizione alle radiazioni, della storia familiare e di altri fattori. Il carcinoma differenziato della tiroide (DTC), che include il carcinoma papillifero e follicolare, comprende la stragrande maggioranza (>90%) di tutti i tumori della tiroide.

Sebbene nella maggioranza dei casi i noduli tiroidei risultino benigni, il loro riscontro richiede sempre un'attenta valutazione multidisciplinare per determinare la possibile malignità della lesione e l'eventuale estensione extra-tiroidea e infine, la necessità di effettuare un trattamento chirurgico.

Tabella 1. Frequenza delle principali patologie tiroidee

	Studi Clinici Media %
Carcinoma differenziato	
Papillifero	~ 85
Follicolare	10-15
Midollare	~ 3–5
A cellule di Hurtle	5
Carcinoma indifferenziato	
Carcinoma scarsamente differenziato	2-15
Anaplastico	1.3–9.8
Ipertiroidismo	
Morbo di Basedow	60-80
Tiroidite di Hashimoto	nd
Tiroidite subacuta	nd
Gozzo multinodulare tossico	5
Adenoma di Plummer	30

Copia

REGIONE LAZIO

Per quanto riguarda la patologia tiroidea disfunzionale, per **ipertiroidismo** si intende una iperfunzione della ghiandola tiroidea che determina una condizione clinica definita **tireotossicosi**, caratterizzata dalla presenza di:
- aumento assoluto (oltre il range di normalità) dei livelli in circolo degli ormoni tiroidei (ipertiroidismo clinico);
- aumento relativo dei livelli in circolo degli ormoni tiroidei (ancora nel range di normalità) associato a bassi livelli di TSH, in presenza di funzione ipofisaria integra (ipertiroidismo subclinico).

Le patologie tiroidee che si manifestano più comunemente con ipertiroidismo sono:
1) il Morbo di Basedow o ipertiroidismo autoimmune;
2) la tiroidite di Hashimoto;
3) la tiroidite subacuta;
4) il gozzo multinodulare tossico;
5) l'adenoma tossico.
Data l'eccezionalità delle forme di ipertiroidismo secondario, tali patologie non sono considerate nel presente PDTA.
L'ipertiroidismo è una condizione clinica che può rappresentare un'emergenza medica, in particolare per l'effetto sul cuore, che può determinare l'insorgenza di aritmie potenzialmente letali.

Considerando la crescente frequenza della tireopatia nodulare e la necessità di escludere una patologia neoplastica maligna, nonché l'importanza di diagnosticare e trattare tempestivamente l'ipertiroidismo, soprattutto per il rischio di complicanze cardiologiche ad esso associate, le suddette patologie tiroidee costituiscono un problema rilevante per la salute pubblica.

1.2 LA VALUTAZIONE DEL BISOGNO ASSISTENZIALE

Per la gestione delle patologie tiroidee sono disponibili ad oggi linee guida internazionali e consensus che illustrano il migliore iter diagnostico e terapeutico per i pazienti. Al fine di ridurre le procedure non necessarie e i relativi costi, è sempre necessaria la valutazione da parte di specialisti con esperienza nella patologia tiroidea. Una corretta caratterizzazione delle patologie tiroidee necessita di molteplici procedure biochimiche e diagnostiche, talora eseguibili solo presso alcuni centri specializzati.

Nella gestione dei noduli tiroidei, una precoce e corretta selezione dei pazienti candidati a tiroidectomia, riduce drasticamente i costi, il ritardo nella diagnosi e il rischio di interventi chirurgici non necessari. I pazienti con tireopatia nodulare benigna e non candidati all'intervento devono effettuare regolari follow-up clinici ed ecografici.

Sebbene nella maggioranza dei casi questi noduli risultino benigni, il loro riscontro richiede sempre un'attenta valutazione da parte dello specialista, al fine di selezionare quelli che necessitano di un ulteriore approfondimento diagnostico, attraverso agoaspirato (Fine Needle Aspiration, FNA) del nodulo tiroideo ed esame citologico del materiale prelevato. L'FNA fornisce una diagnosi citologica

REGIONE LAZIO

delle lesioni tiroidee con una accuratezza diagnostica >90%, sebbene la valutazione definitiva della natura della lesione sia ottenuta mediante l'istologia.

L'ultima Consensus italiana per la classificazione e la refertazione della citologia tiroidea ha riportato 5 classi citologiche:
- TIR1, non diagnostico e in caso di lesioni cistiche nei quali non si raggiungono i limiti minimi di adeguatezza cellulare sono classificati come TIR 1C (cistico);
- TIR2, non maligno/benigno;
- TIR3, indeterminato, nell'ambito del quale sono state identificate due sottoclassi codificate con TIR3A che definisce lesioni indeterminate a basso rischio di malignità e con TIR3B che definsice lesioni indeterminate ad alto rischio di malignità;
- TIR4, sospetto di malignità;
- TIR5, maligno.

Secondo la Consensus, per le categorie dal TIR3B al TIR5, il paziente deve essere indirizzato alla chirurgia. Per la categoria TIR3A è indicata la ripetizione dell'FNA e/o il follow-up clinico. Sono dunque queste le classi citologiche per le quali è indicato che i pazienti siano indirizzati ad un percorso assistenziale dedicato che consenta loro in tempi brevi di essere sottoposti a chirurgia o a ripetizione della procedura di FNA.

Analogamente, nei pazienti con ipertiroidismo è indispensabile che la terapia con farmaci anti-tiroidei sia iniziata tempestivamente da parte dello specialista, al fine di normalizzare i livelli di ormoni tiroidei e prevenire le complicanze cardiologiche; il corretto dosaggio deve essere personalizzato e monitorato strettamente, soprattutto nelle prime settimane. Il paziente deve quindi essere preso in carico dallo specialista con esperienza nell'ambito della patologia tiroidea disfunzionale.

È pertanto necessario elaborare delle reti assistenziali in modo da integrare le diverse strutture e organizzazioni coinvolte nella gestione dei pazienti.

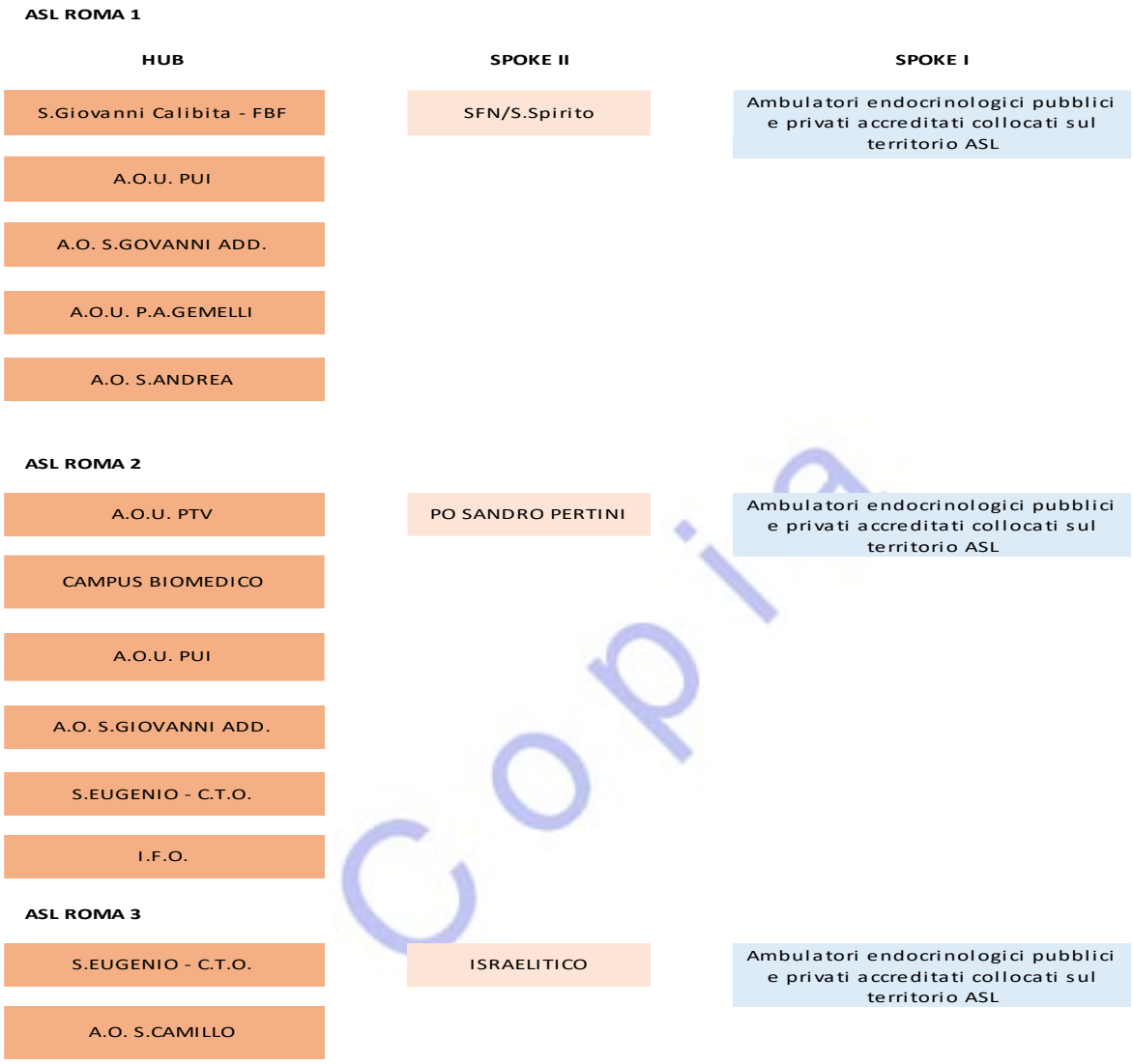
2. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI

2.1 I CENTRI E LE STRUTTURE COINVOLTE

Il PDTA è attivato nell'ambito delle Aziende Sanitarie della Regione Lazio, nel contesto ospedaliero e territoriale, coinvolge i centri che gestiscono le patologie tiroidee, fornendo appositi percorsi all'interno delle proprie strutture che comprendano prestazioni riservate ai pazienti affetti, mediante agende dedicate. Ogni centro è in grado di fornire al paziente, direttamente o mediante la creazione di reti sempre ad accesso diretto, tutti gli accertamenti diagnostici e le possibilità terapeutiche che potrebbero rendersi necessarie.

Sono coinvolte nell'erogazione del PDTA tutte le strutture specialistiche afferenti alla Rete endocrino regionale della Regione Lazio (documento G02813 del 17/03/2020 "Rete endocrino-metabolica nella Regione Lazio") in forma integrata con la medicina di territorio ed i servizi della prevenzione [Medico di Medicina generale (MMG), Distretti Sanitari, Case della Salute, Dipartimento di Prevenzione].

La Determinazione G02813 del 13.3.2020, riporta i criteri con i quali sono stati individuati i centri *Spoke* e *Hub*. In figura sono presenti le afferenze territoriali:



Copia

REGIONE LAZIO

HUB	SPOKE II	SPOKE I
ASL ROMA 4		
A.O.U. P.A.GEMELLI	P.O. CIVITAVECCHIA-BRACCIANO	Ambulatori endocrinologici pubblici e privati accreditati collocati sul territorio ASL
	SFN/S.SPIRITO	
ASL ROMA 5		
A.O.U. PTV	P.O. SUBIACO-COLLEFERRO	Ambulatori endocrinologici pubblici e privati accreditati collocati sul territorio ASL
	AMBULATORIO DISTRETTO GUIDONIA	
ASL ROMA 6		
REGINA APOSTOLORUM	REGINA APOSTOLORUM	Ambulatori endocrinologici pubblici e privati accreditati collocati sul territorio ASL
ASL VITERBO		
A.O. S.ANDREA	P.O. BELCOLLE	Ambulatori endocrinologici pubblici e privati accreditati collocati sul territorio ASL
ASL RIETI		
A.O. S.ANDREA	P.O. RIETI	Ambulatori endocrinologici pubblici e privati accreditati collocati sul territorio ASL
ASL LT		
P.O. S.MARIA GORETTI	P.O. S.MARIA GORETTI	Ambulatori endocrinologici pubblici e privati accreditati collocati sul territorio ASL
ASL FROSINONE		
CAMPUS BIOMEDICO	S.MARIA DELLA PIETA' - CECCANO	Ambulatori endocrinologici pubblici e privati accreditati collocati sul territorio ASL

Riguardo il PDTA per i soggetti con età 0-14 anni, l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù viene identificato come unico Hub regionale

2.2 IL RUOLO DELLA TELEMEDICINA

Tra gli strumenti previsti nel PDTA, un ruolo di rilievo è svolto dai servizi di telemedicina

In accordo con le ultime "Linee Guida per i Servizi di Telemedicina – Requisiti funzionali e livelli di servizio" emanate dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Innovazione Tecnologica e la Transizione Digitale" (00658527 28/98/2022 DGSISS-MDS) e dal documento di programmazione regionale DGR n-643 del 26 luglio 2022), si individuano i seguenti servizi di telemedicina che possono essere integrati nei percorsi assistenziali dei PDTA:

- Televisita di controllo - comunicazione asincrona, con questionari che i pazienti potranno compilare, e sincrona, attraverso *videocall* tra il paziente e lo specialista o con il MMG/PLS;
- Teleconsulto Medico - richiesta di consulenza con modello *Hub-Spoke* tra medici;
- Teleconsulenza medico sanitaria - richiesta di teleconsulto a professioni sanitarie;
- Telemonitoraggio - il controllo, per pazienti selezionati, dei parametri vitali e clinici nel tempo con l'ausilio di *medical device* utilizzati dai pazienti stessi;
- Teleassitenza - servizi di telemedicina con il coinvolgimento attivo delle professioni sanitarie.

REGIONE LAZIO

Per realizzare dei servizi di telemedicina, la Regione Lazio promuove l'uso dei propri applicativi:

- TELEADVICE per la teleconsulenza medica e la teleconsulenza medico sanitaria;
- LazioADVICE per il telemonitoraggio
- SISMED per le televisite.

Il servizio di Teleassistenza potrà utilizzare in modo diverso tutte le piattaforme citate.
Tali applicativi regionali sono in corso di continuo aggiornamento e saranno sempre più adattabili e customizzabili alle diverse esigenze cliniche ed organizzative anche dei percorsi dei PDTA. Come riportato nel DGR 643, ogni Azienda/Asl potrà individuare altre soluzioni tecnologiche che però dovranno, obbligatoriamente, dialogare con la piattaforma regionale ed osservare tutte le normative di interoperabilità, sicurezza e *privacy*, indicate nelle linee guida emanate da Agenas con particolare riguardo alle "indicazioni metodologiche per la perimetrazione delle proposte di PPP per la piattaforma nazionale di Telemedicina".
Nel servizio di telemonitoraggio si potranno anche inserire nuovi *medical device* per il controllo di particolari parametri vitali. A tal proposito si rimanda al documento "Definizione delle linee guida regionali per l'acquisto dei Device – COT" del 21/11/2022 che definisce i requisiti tecnici minimi d'interoperabilità tra i Device e le piattaforme digitali di telemedicina nazionali e regionali, (Determina G16240 del 24/11/2022).
A seconda del modello organizzativo del PDTA potranno essere inseriti anche altri servizi di telemedicina quali la teleriabilitazione, la telerefertazione, ecc.
Il MMG/PLS ha la possibilità di interagire con i servizi di telemedicina accedendo ai servizi citati, visionando i referti dei teleconsulti o delle televisite e realizzando anche prestazioni di televisita con i propri assistiti come indicato nelle ultime linee guida sulla telemedicina.

2.3 PROFESSIONISTI COINVOLTI

Medico di medicina generale.
I centri che si occupano di patologia tiroidea devono avere dei gruppi multidisciplinari dedicati, che comprendano molteplici specialisti tra cui:

- Endocrinologi
- Pediatri
- Cardiologi
- Chirurghi
- Oculisti
- Genetisti
- Anatomo-patologi
- Oncologi
- Radiologi
- Medici Nucleari
- Radioterapisti
- Infermiere dedicato e *case manager*

REGIONE LAZIO

3. RIFERIMENTI NORMATIVI

- Piano Nazionale della Cronicità. Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016
- Delibera di Giunta Regionale n. 626 del 30 ottobre 2018 “Programma di miglioramento e riqualificazione (art. l, comma 385 e ss. Legge 11 dicembre 2016 n. 232) Intervento 2.1 Telemedicina nelle Reti Ospedaliere dell'Emergenza. Attivazione della piattaforma "ADVICE" per il teleconsulto fra centri "Hub" e "Spoke" delle Reti dell'Emergenza, Tempo-dipendenti e delle Malattie Infettive.”
- Regione Lazio, Direzione Salute ed integrazione sociosanitaria Determinazione 17 marzo 2020, n. G02813” Adozione del documento avente ad oggetto "Rete endocrino-metabolica nella Regione Lazio".
- Decreto del Commissario ad Acta 25 giugno 2020, n. U00081 “Piano di riorganizzazione, riqualificazione e sviluppo del Servizio Sanitario Regionale 2019-2021”. (Bollettino Ufficiale della Regione Lazio 30 giugno 2020 - N. 82)
- Decreto del Commissario ad Acta 22 luglio 2020, n. U00103 “Attivazione servizi di telemedicina in ambito specialistico e territoriale. Aggiornamento del Catalogo Unico Regionale (CUR).”
- Regione Lazio, Direzione Salute ed integrazione sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione, Determinazione 18 dicembre 2020, n. G15691. Linee di indirizzo per la stesura dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali - PDTA nella cronicità. 07/01/2021 - Bollettino Ufficiale della Regione Lazio - n. 2.
  Deliberazione di Giunta regionale n. 643 del 26.7.2022 “Approvazione del documento "Linee Guida generali di programmazione degli interventi di riordino territoriale della Regione Lazio in applicazione delle attività previste dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza e dal Decreto ministeriale 23 maggio 2022, n.77"

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO

1. Haugen BR, et al. (2016) 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 26(1):1-133.
2. Gharib H, et al (2016) American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. Endocr Pract 22(5):622-39.
3. Nardi F, et al. (2014) Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. J Endocrinol Invest. 37(6):593-9.
4. Trimboli P, et al. (2018) Performance of Italian Consensus for the Classification and Reporting of Thyroid Cytology (ICCRTC) in discriminating indeterminate lesions at low and high risk of malignancy. A systematic review and meta-analysis. Endocrine 60(1):31-35.

5. Trimboli P, et al. (2019) Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology: the risk of malignancy between indeterminate lesions at low or high risk. A systematic review and meta-analysis. Endocrine 63(3):430-438.
6. Ross DS, et al. (2016) 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 26(10):1343-1421.
7. Bartalena L, et al. (2021) The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. Eur J Endocrinol 185(4):G43-G67.
8. Feola T & Cozzolino A et al. (2021) Predictors of Response and Survival to Multikinase Inhibitors in Radioiodine Resistant Differentiated Thyroid Cancer. J Pers Med 11:674.
9. Bible KC et al. (2021) 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. Thyroid 31(3):337-386.

5. LE MODALITÀ OPERATIVE DEL PDTA

5.1 I CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Il PDTA è dedicato ai pazienti con tireopatia e in particolare:

Criteri di inclusione:

- pazienti con diagnosi citologica sospetta o accertata di carcinoma tiroideo
- pazienti con ipertiroidismo clinico, in particolare con:
  - tireopatia nodulare con diagnosi citologica di Tir3A o Tir3B o Tir4 o Tir5;
  - ipertiroidismo: TSH soppresso (al di sotto del range di normalità) con FT3 ed FT4 aumentati (al di sopra del range di normalità), in assenza di terapia con levotiroxina
  - ipotiroidismo grave

5.2 DESCRIZIONE DEL PERCORSO

L'acceso al PDTA del paziente, potrà avvenire attraverso la prescrizione, da parte delle seguenti figure professionali:

- Medico di Medicina Generale (MMG),
- Medico specialista ambulatoriale o ospedaliero,
- Medico di pronto soccorso.

REGIONE LAZIO

della prestazione, in modalità dematerializzata:

prima visita endocrinologica(codice CUR 89.7_18), in classe di priorità Breve o Differibile e la prestazione tracciante (DTTIR_1), quesito diagnostico: sospetta neoplasia tiroidea- sospetto ipotiroidismo/sospetto ipertiroidismo/ etc...

Tutti/e i/le pazienti con diagnosi citologica sospetta o accertata di carcinoma tiroideo e pazienti con ipertiroidismo clinico in assenza di terapia con levotiroxina devono essere sottoposti/e a valutazione endocrinologica. La presenza di esami di laboratorio suggestivi di ipertiroidismo (TSH <0.01 mU/L con FT3 ed FT4 al di sopra del range di normalità) rende la visita non differibile e i/le pazienti dovrebbero essere visitati/e dallo specialista preferibilmente entro 10 giorni, prescrizione in classe di priorità B.

La visita sarà prenotabile su agende dedicate, prenotabili da call center regionale (069939), le quali conterranno la prestazione tracciante DTTIR_1.

Tutte le successive prestazioni previste nel PDTA dovranno essere prescritte, in modalità dematerializzata ed insieme alla prestazione tracciante, dallo specialista, gestite dal *case manager* e prenotate su agende di continuità interne, visibili e non prenotabili da *call center* regionale.

Tutte le prescrizioni previste nel PDTA, ad eccezione degli esami di laboratorio, dovranno contenere la prestazione tracciante DTTIR_1.

Il *case manager* farà da collegamento e supporto al paziente per le attività amministrative collegate alla patologia (es. rilascio esenzione, etc).

5.2.1 Valutazione endocrinologica

Tutti/e i/le pazienti con diagnosi citologica sospetta o accertata di carcinoma tiroideo e pazienti con ipertiroidismo clinico in assenza di terapia con levotiroxina devono essere sottoposti/e a un'accurata valutazione clinica, alla ricerca di segni e sintomi suggestivi di iperfunzione tiroidea, con anamnesi completa e mirata ed esame obiettivo accurato rapportato all'età del soggetto. Successivamente verranno richiesti esami di primo livello. Tali esami possono essere richiesti anche dal Medico di Medicina Generale e dal Pediatra di Libera Scelta prima che il/la paziente sia preso in carico dallo specialista endocrinologo.

Solo in base ai risultati degli esami di primo livello, integrati dalla valutazione clinica, si procederà agli esami di secondo e/o terzo livello (da effettuare presso centri ospedalieri selezionati).

In casi selezionati, in relazione a determinanti di vulnerabilità che possano influenzare il rischio di aggravamento di malattia, può essere indicata l'esecuzione di un *day hospital* diagnostico per la tutela della fragilità della paziente.
Tempo massimo stimato per la presa in carico: 8 settimane

REGIONE LAZIO

Esami di primo livello

Gli esami di primo livello sono volti a confermare e a valutare l'entità dell'ipertiroidismo, nonché a valutare il rischio ecografico del nodulo tiroideo e sono riassunti in Tabella 2.

Tabella 2 - Esami di primo livello	
Sospetto ipertiroidismo clinico	
TSH (90.42.1_0)	FT4 (90.42.3_0)
FT3 (90.43.3_0)	
Presenza di nodulo tiroideo con citologia sospetta o accertata di carcinoma tiroideo:	
EcocolorDoppler tiroide e paratiroide (88.71.4_5; 88.71)	*Per valutare il rischio ecografico del nodulo*
Agobiopsia ecoguidata della tiroide (06.11.2_2; 06.01)	*Per rivalutare i noduli con citologia Tir3A*
Esame citologico di nodulo tiroideo (91.39.1; 90.19)	

Esami di secondo e terzo livello

Sulla base della valutazione clinica e dell'esito degli esami di primo livello, lo/la specialista endocrinologo/a dell'adulto o lo/la specialista endocrinologo/a pediatrico prescriverà eventuali esami di secondo e terzo livello.

Sospetto ipertiroidismo

In caso di segni e sintomi tipici di ipertiroidismo ed esami di primo livello alterati, è necessario effettuare esami di secondo livello per individuare la causa dell'ipertiroidismo:

- Dosaggio di Anticorpi anti-Tireoglobulina o AbTg (90.54.4_0) e Anticorpi anti-Tireoperossidasi o AbTPO (90.51.4_3);
- Dosaggio degli Anticorpi anti-recettore del TSH o TRAb (90.53.5_0);
- Dosaggio di VES (90.82.5_0), PCR (90.72.3_2) ed emocromo con formula (90.62.2_0);
- EcocolorDoppler tiroide e paratiroide (88.71.4_5).

Tempo massimo stimato per l'esecuzione degli esami di secondo e terzo livello**:** 2-8 settimane

Sospetto carcinoma tiroideo

In caso di sospetto citologico di carcinoma tiroideo (Tir3B, Tir4 e Tir5) è necessario effettuare una stadiazione pre-chirurgica, attraverso ecocolorDoppler tiroideo e dei linfonodi laterocervicali del collo (88.71.4_5). In caso di precedente diagnosi citologica di Tir3A, va effettuata una valutazione del rischio ecografico ed eventuale secondo approfondimento citologico mediante FNA del nodulo sospetto per stabilire il successivo iter terapeutico.
In presenza di un nodulo sospetto per carcinoma midollare (storia familiare, sospetto clinico), può essere indicato il dosaggio della calcitonina sierica. In caso di riscontro di ipercalcitoninemia, si rimanda al PDTA delle neoplasie neuroendocrine.

Tempo massimo stimato per l'esecuzione degli esami di secondo e terzo livello**:** 8 settimane

5.2.2 Valutazione di medicina nucleare

Tra le indicazioni allo studio funzionale medico-nucleare, dopo valutazione medico nucleare (89.01_29, 89.01_80) della patologia tiroidea c'è la caratterizzazione di una iperfunzione della ghiandola. La tiroide può risultare ipercaptante il radiofarmaco in toto, come nel caso di un Morbo di Basedow, o a carico di plurime formazioni nodulari, come nel caso di un gozzo multinodulare tossico

REGIONE LAZIO

o di una singola formazione nodulare come nel caso dell'adenoma di Plummer. L'esame dirimente è rappresentato dalla scintigrafia con ^{99}Tc (92.01.3_0; 92.01).

Tempo massimo stimato: 12 settimane dalla richiesta dell'esame

5.2.3 Valutazione cardiologica

I/le pazienti con evidenza biochimica di ipertiroidismo devono essere sottoposti/e a valutazione cardiologica (89.01_7, 89.01_68) con effettuazione di ecocardiogramma (88.72.3_5; 88.72.2_2) ed elettrocardiogramma (89.52_0), per lo studio delle complicanze cardiovascolari legate all'ipersecrezione ormonale.

Tempo massimo stimato: 8 settimane dalla richiesta dell'esame

5.2.4 Valutazione oculistica

I/le pazienti con evidenza biochimica di ipertiroidismo ad eziologia autoimmunitaria (Morbo di Basedow) devono essere sottoposti/e a valutazione oculistica (89.01_50) con effettuazione di esoftalmometria (95.09.2_0) per inquadramento dell'esoftalmopatia che può associarsi a tale condizione.

Tempo massimo stimato: 8 settimane dalla richiesta dell'esame

5.2.5 Valutazione genetica

La visita genetica di controllo (89.01_54, 89.01_96), nei casi clinicamente suggestivi (storia familiare, esordio in età giovanile, presenza di più neoplasie) ed in presenza di noduli tiroidei con citologia indeterminata (Tir3A e Tir3B), può essere indicare la necessità di eseguire test molecolari.

Tempo massimo stimato: 12 settimane dalla richiesta dell'esame

5.2.6 Valutazione oncologica

I/le pazienti che abbiano ricevuto una diagnosi di carcinoma indifferenziato della tiroide o di carcinoma differenziato della tiroide metastatico e/o refrattario allo iodio radioattivo o che risultino affetti da una localizzazione secondaria tiroidea di altra neoplasia, dovrebbero effettuare una visita oncologica (89.01_36, 89.01_86) al fine di programmare un intervento terapeutico coordinato ed efficace, basato sulle attuali linee guida, indirizzando il/la paziente verso il percorso più indicato per il tipo di tumore riscontrato, il suo stadio, le comorbidità in atto e l'aspettativa di vita.

Tempo massimo stimato: 2 settimane dalla richiesta dell'esame

5.2.7 Valutazione radioterapica

I/le pazienti che abbiano ricevuto una diagnosi di carcinoma indifferenziato della tiroide o di carcinoma differenziato della tiroide metastatico e/o refrattario allo iodio radioattivo o che risultino affetti da una localizzazione secondaria tiroidea di altra neoplasia, dovrebbero effettuare una visita radioterapica (89.01_47, 89.01_92) al fine di valutare eventuale indicazione alla radioterapia, basata

REGIONE LAZIO

sulle attuali linee guida, indirizzando il/la paziente verso il percorso più indicato per il tipo di tumore riscontrato, il suo stadio, le comorbidità in atto e l'aspettativa di vita.

Tempo massimo stimato: 2-4 settimane

5.2.8 Valutazione multidisciplinare

I centri che si occupano di patologia tiroidea devono avere dei gruppi multidisciplinari dedicati, che si riuniscano con cadenza fissa, almeno mensile, e che comprendano molteplici specialisti tra cui:

- Endocrinologi
- Pediatri
- Cardiologi
- Chirurghi
- Oculisti
- Genetisti
- Anatomo-patologi
- Oncologi
- Radiologi
- Medici Nucleari
- Radioterapisti

Ove possibile, partecipano alle riunioni anche i medici in formazione specialistica e il personale infermieristico dedicato.

Nel corso della riunione, che potrà essere eseguita utilizzando anche i servizi della telemedicina:

- si svolge la discussione dei casi clinici e la pianificazione del percorso terapeutico personalizzato per il/la paziente;
- si programmano gli accertamenti e gli interventi terapeutici successivi.

La seduta si conclude con la compilazione di un verbale che deve contenere le seguenti informazioni:

- dati anagrafici, anamnestici e clinici del/della paziente;
- referti degli esami effettuati;
- recisioni prese circa le strategie diagnostiche e terapeutiche;
- nominativi del personale coinvolto nella riunione.

Il verbale viene quindi sottoscritto dai referenti presenti alla riunione multidisciplinare e viene inserito nella cartella clinica diventandone, quindi, parte integrante. Tutte le fasi assistenziali successive alla riunione multidisciplinare (visite, intervento chirurgico, ecc.) sono seguite e documentate mediante aggiornamento continuo del verbale.

Tempo massimo stimato: 16 settimane dalla presa in carico del paziente

5.2.9 Terapia chirurgica

Indicazioni

- Nodulo tiroideo con citologia Tir4 e Tir5;
- Nodulo tiroideo con citologia Tir3B in presenza di altri fattori di rischio o di sospetto clinico/ecografico;
- Gozzo multinodulare tossico;

Copia

REGIONE LAZIO

- Adenoma di Plummer;
- Morbo di Basedow non responsivo alla terapia con farmaci anti-tiroidei.

Tipo di intervento chirurgico

Il gruppo multidisciplinare deve comprendere un chirurgo generale specializzato nella patologia tiroidea (che esegua almeno 25 interventi annui). L'intervento chirurgico indicato in caso di sospetto carcinoma tiroideo è la tiroidectomia totale. In presenza di tumori primitivi grandi (T3/T4) o di linfonodi sospetti al *mapping* ecografico è necessaria la linfectomia del comparto centrale e laddove indicata anche laterocervicale. La lobectomia può essere indicata in caso di noduli con citologia Tir3B in assenza di fattori di rischio o di sospetto clinico/ecografico e in caso di lobo controlaterale indenne da noduli.

L'intervento chirurgico indicato in caso di Morbo di Basedow o di gozzo multinodulare tossico è la tiroidectomia totale. La lobectomia è indicata in caso di adenoma di Plummer.

Tempo massimo stimato per ricovero in elezione: 12 settimane dalla decisione multidisciplinare

Valutazione preoperatoria

Tutti i pazienti devono essere sottoposti ad una rivalutazione endocrinologica pre-intervento.

Preparazione chirurgica nell'ipertiroidismo

I/Le pazienti affetti/e da ipertiroidismo sono a rischio di sviluppare episodi aritmici e/o squilibri emodinamici in caso di interventi chirurgici maggiori. La prevenzione di tali eventi si avvale di un'adeguata terapia anti-tiroidea nelle settimane precedenti l'intervento, al fine di ripristinare una condizione di eutiroidismo (normalizzazione degli ormoni tiroidei). In caso di tachicardia si può associare una terapia con betabloccante. È necessario un attento monitoraggio della frequenza cardiaca prima dell'intervento.

Esame istologico del campione operatorio

I pezzi chirurgici sono posti in formalina neutra tamponata al 10% entro un'ora dall'asportazione ed inviati nel più breve tempo possibile al Laboratorio di Anatomia Patologica.

Il referto dovrebbe includere le seguenti informazioni:

- Descrizione macroscopica del pezzo operatorio
  - Dimensioni
  - Valutazione macroscopica
- Descrizione microscopica della neoplasia
  - <u>In caso di carcinoma tiroideo:</u>
    - Istotipo in accordo alla classificazione WHO
    - Grado istologico in accordo alla classificazione WHO
    - Eventuali altri parametri in accordo alle linee guida di riferimento (invasione della capsula, dei tessuti peritiroidei, linfoangioinvasione)
    - Numero dei linfonodi metastatici

Il laboratorio di Anatomia Patologica deve superare annualmente i controlli di qualità previsti dalla società italiana di Anatomia Patologica per quanto riguarda l'appropriatezza delle colorazioni immunoistochimiche, nonché della loro valutazione.

REGIONE LAZIO

Tempo massimo stimato per la consegna del referto istologico: 4 settimane dall'intervento

Valutazione postoperatoria

Tutti/e i/le pazienti sottoposti/e a tiroidectomia devono essere strettamente seguiti/e nel postoperatorio per monitorare l'eventuale insorgenza di ipocalcemia, oltre che iniziare terapia sostitutiva con levotiroxina.

5.2.10 Terapia medica

Ipertiroidismo

La terapia medica dell'ipertiroidismo è indicata come prima linea. La terapia, nel caso del Morbo di Basedow o del gozzo multinodulare tossico/adenoma di Plummer in attesa di intervento chirurgico, consiste nell'utilizzo di farmaci anti-tiroidei, metimazolo e propil-tiouracile. Per la tachicardia, la terapia medica prevede l'utilizzo di betabloccanti, in particolare il propanololo. In caso di tiroidite subacuta, la terapia medica prevede l'utilizzo di glucocorticoidi o farmaci anti-infiammatori.

Tempo massimo stimato per l'inizio della terapia medica: 2 settimane

Carcinoma differenziato della tiroide

Solo meno del 5% di tutti i casi, ma il 60-70% dei carcinomi differenziati della tiroide metastatici, perde la capacità di captare e concentrare lo iodio radioattivo e di produrre Tg, diventando refrattari alla terapia radiometabolica con I131. Il carcinoma differenziato della tiroide refrattario allo iodio radioattivo (RR-DTC) ha una prognosi sfavorevole, con un tasso di sopravvivenza a 10 anni inferiore al 20% e un'aspettativa di vita media di 3-5 anni. La definizione di RR-DTC è ancora dibattuta, ma le attuali linee guida includono quattro categorie: (1) l'assenza di captazione dello iodio radioattivo in tutte le lesioni alla scintigrafia; (2) l'assenza di captazione dello iodio radioattivo in alcune ma non in tutte le lesioni; (3) progressione della malattia nonostante l'assorbimento di iodio radioattivo; e (4) raggiungimento della massima attività raccomandata dallo iodio radioattivo. In casi selezionati di RR-DTC, può essere indicata la terapia medica con inibitori multichinasi (MKI), in particolare sorafenib e lenvatinib sono gli unici approvati per questo tipo di patologia. Per il sorafenib, secondo la scheda tecnica, la dose raccomandata è di 400 mg (due compresse da 200 mg) da assumere due volte al giorno senza cibo. Per il lenvatinib, secondo le raccomandazioni della scheda tecnica, la dose giornaliera è di 24 mg una volta al giorno e potrebbe essere modificata in base al rapporto dose/tossicità. Sfortunatamente, il trattamento MKI è gravato da importanti effetti collaterali, che potenzialmente influiscono sulla qualità di vita dei pazienti. Pertanto, la valutazione del rapporto rischio-beneficio è obbligatoria prima di iniziare il trattamento.

Tempo massimo stimato per l'inizio della terapia medica: 6-8 settimane

Lesioni metastatiche

La terapia medica delle lesioni metastatiche varia a seconda del tipo di neoplasia primitiva e delle condizioni generali del paziente e necessita di una valutazione oncologica specifica.

Tempo massimo stimato per la presa in carico: 2-4 settimane

5.2.11 – Terapia radiometabolica

(visita di controllo medico-nucleare pretrattamento 89.01_29, 89.01_80).

Ipertiroidismo

In alcuni casi selezionati di Morbo di Basedow non responsivi alla terapia medica, può essere indicata la terapia radiometabolica con Iodio131.

Tempo massimo stimato per la presa in carico: 8 settimane

Carcinoma tiroideo

In base all'esame istologico, dopo la tiroidectomia totale può essere indicato il trattamento ablativo con Iodio131. La terapia radiometabolica è indicata in caso di:

- Tumori con estensione extra-tiroidea
- Presenza di metastasi linfonodali nel comparto centrale
- Presenza di metastasi linfonodali laterali o mediastiniche
- Metastasi a distanza.

Tempo massimo stimato per la presa in carico: 8 settimane

5.2.12 Termoablazione con radiofrequenza

Ipertiroidismo

In alcuni casi selezionati di noduli tiroidei iperfunzionanti può essere indicata la termoablazione con radiofrequenza, una procedura mininvasiva attuata in anestesia locale.

Tempo massimo stimato per la presa in carico: 8 settimane

5.2.13 Radioterapia

(visita di controllo radioterapica codice 89.01_47, 89.01_92).

Carcinoma indifferenziato della tiroide

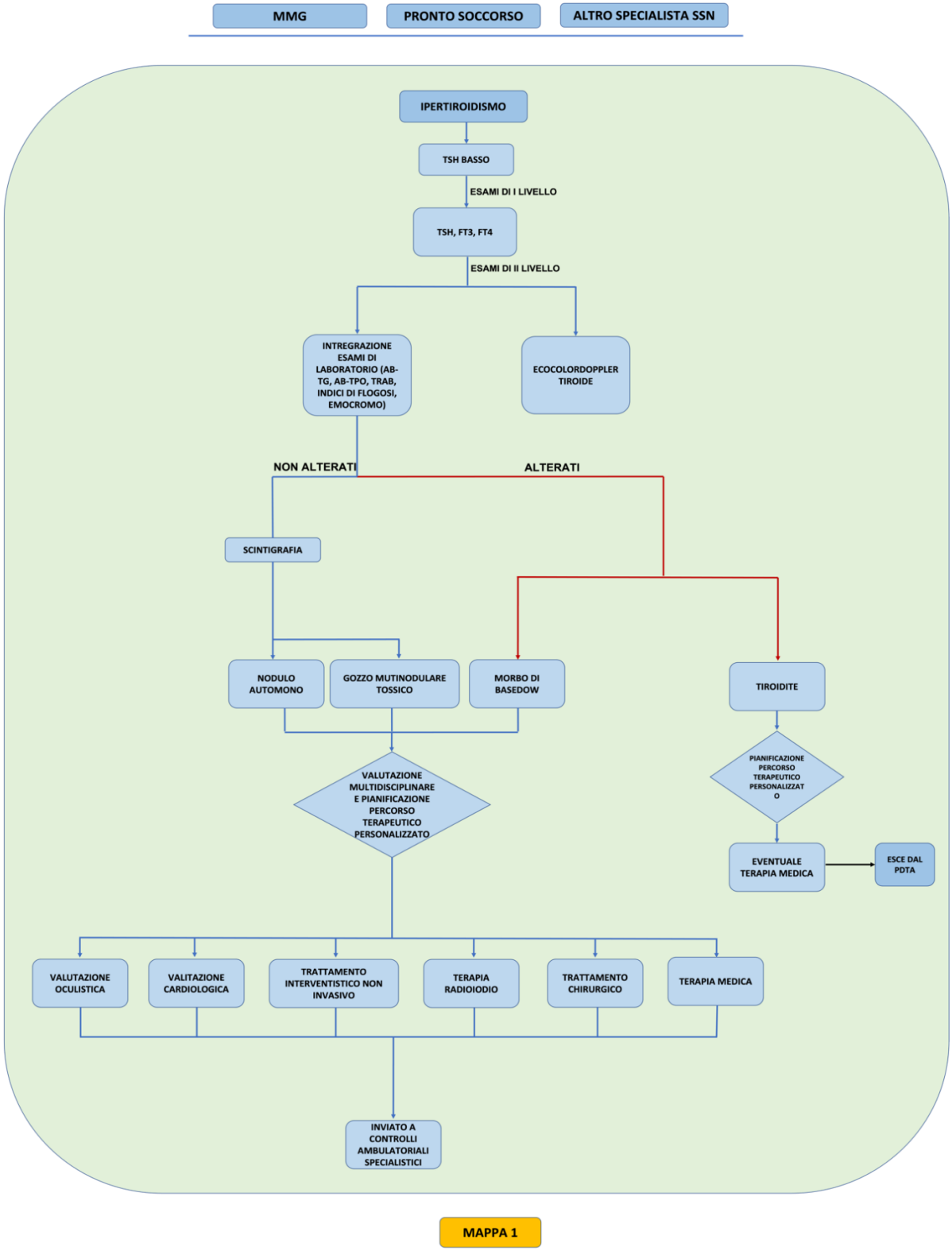
Nei pazienti con scarso performance status, le linee guida suggeriscono la radioterapia locoregionale palliativa o preventiva (nessuna malattia residua) rispetto alla radioterapia ad alte dosi.

Tempo massimo stimato per la presa in carico: 8 settimane

Copia

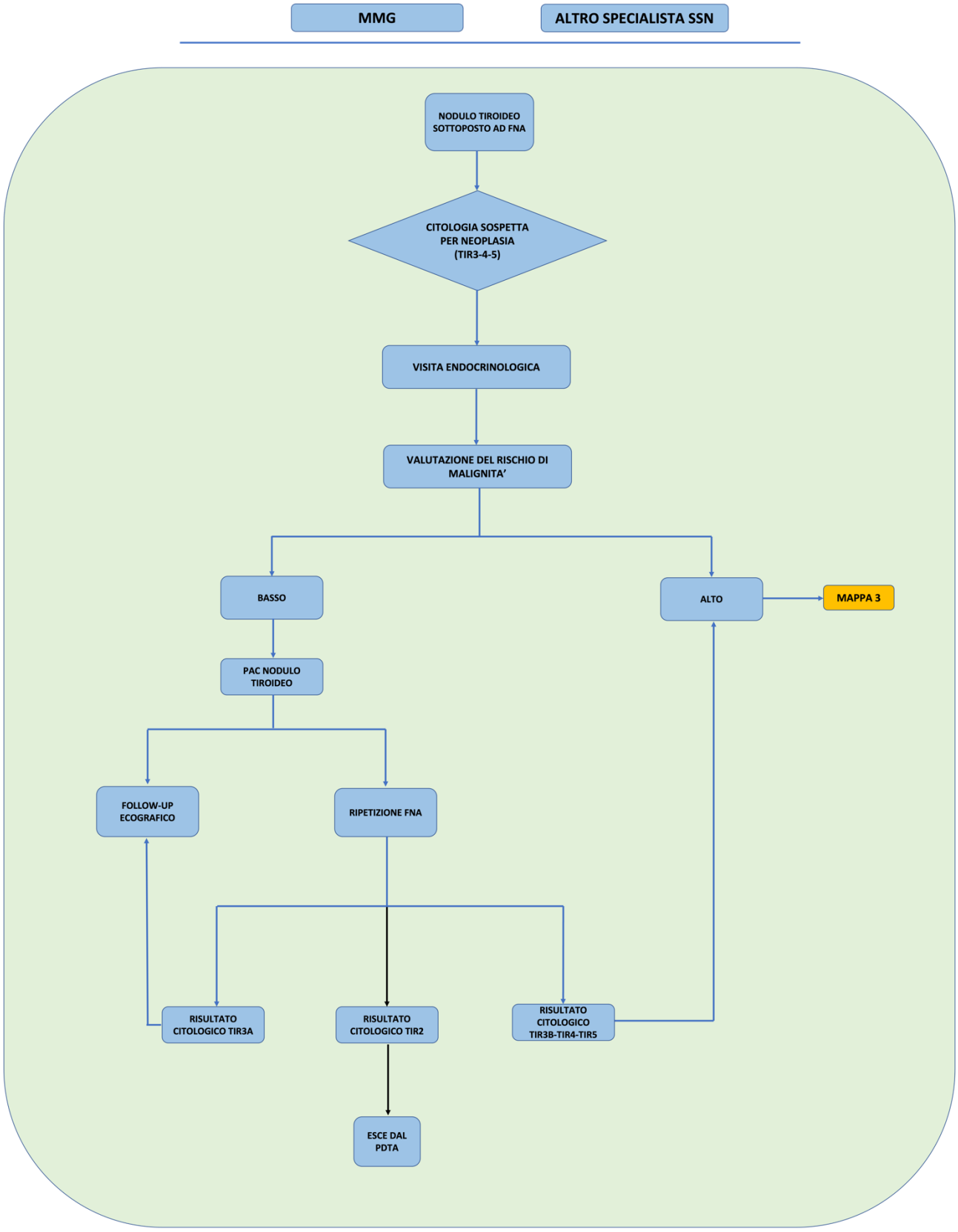
REGIONE LAZIO

5.3 - FLOW-CHART



MAPPA 1

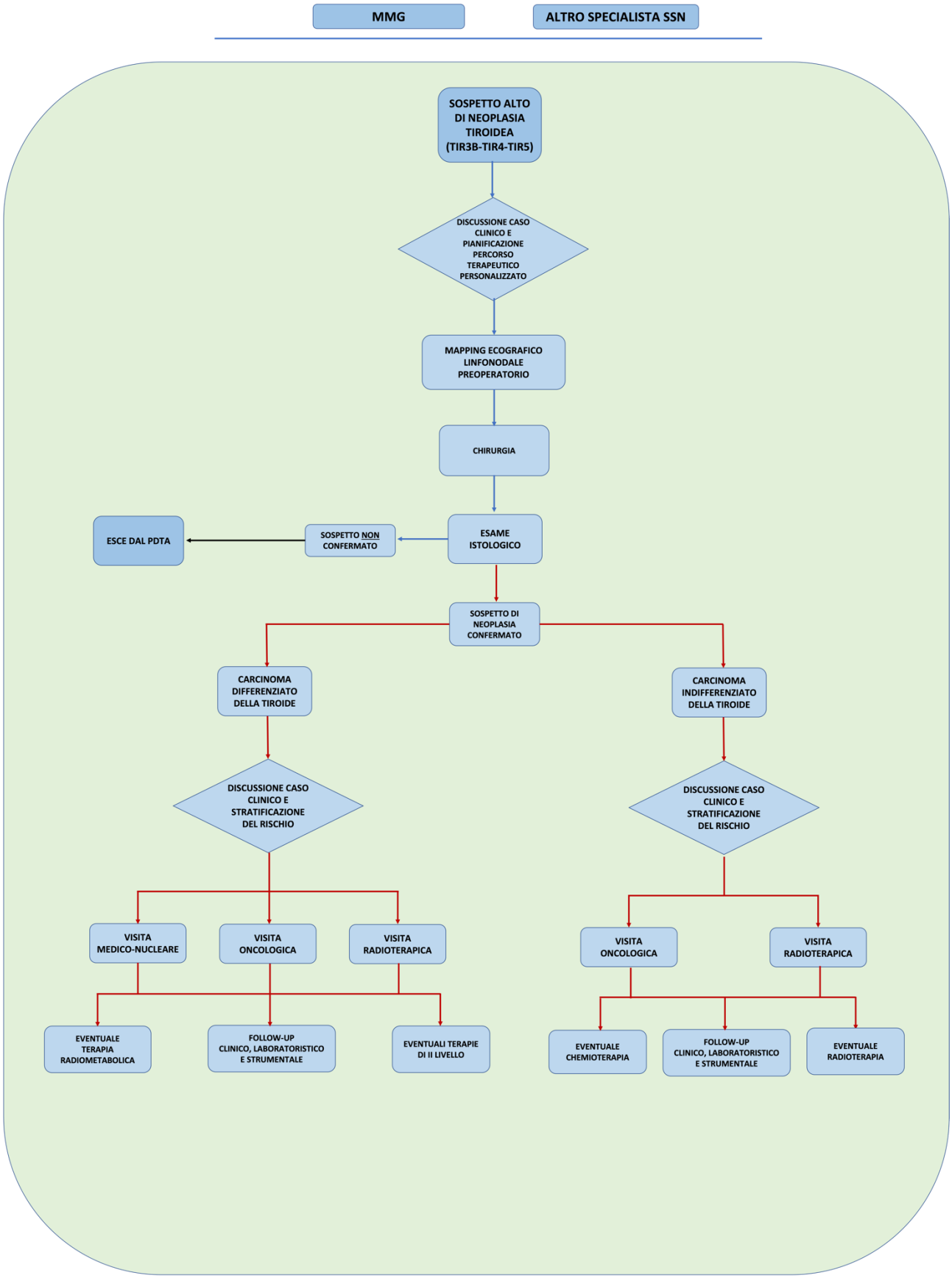
REGIONE LAZIO



MAPPA 2

20

REGIONE LAZIO



MAPPA 3

REGIONE LAZIO

5.4 – MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

R = responsabile; C = coinvolto

	Endocrinologo/ Pediatra	Chirurgo	Oculista	Cardiologo	Genetista	Radiologo	Medico nucleare	Oncologo	Radioterapista
Valutazione endocrinologica	R	C				C	C	C	C
Valutazione cardiologica	C			R					
Valutazione oculistica	C	C	R			C	C		
Valutazione medico-nucleare	C	C					R		C
Valutazione oncologica	C	C					C	R	C
Valutazione radioterapica	C	C					C	C	R
Prescrizione esami	R	C	C	C	C	C	C		
Esecuzione esami radiologici e di medicina nucleare	C	C				C	R		
Analisi genetiche	C				R				
Decisione terapeutica	R	R				C	R	C	C
Trattamento medico	R	C	C	C			C	C	C
Trattamento chirurgico	C	R					C	C	C
Trattamento Radiometabolico	C	C					R	C	C
Trattamento Radioterapico	C	C				C	C	C	R

Copia

REGIONE LAZIO

6. COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO

Nell'organizzazione del PDTA a livello aziendale, è opportuno coinvolgere, così come è stato fatto a livello regionale, le Associazioni di volontariato che rappresentano un interlocutore privilegiato già dalle fasi progettuali e organizzative degli interventi; il loro coinvolgimento, infatti, contribuisce a migliorare la qualità dei servizi sanitari. La partecipazione delle associazioni alla governance sanitaria può esprimersi attraverso l'attivismo civico volto a tutelare i diritti dei cittadini e promuoverne l'empowerment di comunità e/o un diretto coinvolgimento a tutti i livelli istituzionali e decisionali.
Le associazioni sono le prime ad intercettare i bisogni inespressi dei malati e favorire iniziative per rispondervi.
Nello specifico vengono riconosciute alle organizzazioni di volontariato un ruolo rilevante nelle attività di informazione, formazione, assistenza, supporto, valutazione della qualità delle strutture e dei percorsi, *advocacy* e azioni di *lobbing.*

7. I SISTEMI INFORMATIZZATI

Al fine di ottimizzare la gestione dei/le pazienti con patologia tiroidea nota o sospetta sarà utilizzata una cartella elettronica condivisa in modo da evitare che si ripetano accertamenti già eseguiti o che le informazioni ottenute e raccolte nel primo livello debbano essere nuovamente trascritte in corso di visita presso il centro di secondo livello.

7.1 FASCICOLO SANITARIO ELETTRONICO

I referti delle prestazioni erogate nel PDTA saranno inseriti nel fascicolo sanitario elettronico dell'utente (FSE), dalla visita di accesso alle prestazioni diagnostiche. Al momento attuale vengono inseriti nel FSE i referti degli esami di laboratori e delle tele visite effettuate attraverso SISMED. Anche a seguito degli interventi del PNRR sia a livello regionale che a livello nazionale il FSE è in continua evoluzione e sono in continua implementazione le tipologie di referti che potranno essere inseriti nello stesso.

8. IL MONITORAGGIO DEL PDTA

8.1 INDICATORI

La corretta applicazione del PDTA verrà valutata sulla base di alcuni indicatori di processo. Si stima che almeno l'80% dei pazienti possa effettuare le seguenti procedure entro il tempo massimo stabilito:

1. Esecuzione visita endocrinologica in ambulatorio dedicato entro 8 settimane
2. Esecuzione esame di radiologia tradizionale (Ecografia) entro 8 settimane

3. Discussione multidisciplinare del caso: entro 16 settimane dalla presa in carico
4. Inizio terapia medica: in caso di ipertiroidismo, tempestivamente dal momento della diagnosi accertata
5. Tempo di attesa massimo per ricovero in elezione per terapia chirurgica: entro 12 settimane dalla decisione multidisciplinare

9. DIFFUSIONE DEL PDTA

E' prevista una strategia di diffusione che prevede incontri per conferire importanza, condivisione e visibilità al processo di cambiamento/innovazione introdotto dal PDTA sia all'interno delle strutture sanitarie coinvolte sia all'esterno. La diffusione alle strutture coinvolte, agli operatori, ai pazienti, associazioni e ad altri *stakeholder* avverrà attraverso modalità di comunicazione con i canali tradizionali e con modalità diverse (sito web, piani formativi, incontri ad hoc) che prevedono anche "interventi di informazione e di educazione alla salute" rivolte alla popolazione, ai pazienti, loro associazioni e famigliari, in modo tale che il paziente sia informato sulle opportunità offerte dal PDTA.

10.GLOSSARIO E ACRONIMI

TSH: ormone tireostimolante
FT3: triiodotironina libera
FT4: tetraiodotironina libera
AbTg: anticorpi anti-tireoglobulina
AbTPO: anticorpi anti-tireoperossidasi
TRAb: anticorpi anti-recettore del TSH
Tc99: tecnezio 99
PDTA: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
CUR: Catalogo Unico Regionale delle prestazioni della medicina specialistica ambulatoriale

Copia

REGIONE LAZIO

Allegato 4

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) PATOLOGIE DEL TESTICOLO E APP. GEN. MASCHILE.

REV. APRILE 2023

Redattori: Andrea M. Isidori, Andrea Fabbri, Lucio Gnessi, Marco Cappa, Maria Teresa Fonte, Lina Delle Monache, Maria Grazia Tarsitano, Giulio Nati, Andrea Lenzi.

Revisori del documento: Annicchiarico, Monica Foniciello, Guendalina Durante, Michelangelo Bartolo, Silvia Scalmana, Sergio Ribaldi.

REGIONE LAZIO

SOMMARIO

1. PREMESSA E SCOPO 3
1.1 I criteri per la scelta del problema di salute 3
1.2 La valutazione del bisogno assistenziale 6
2. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI 7
2.1 I Centri e le Strutture coinvolte 7
2.2 Il ruolo della telemedicina 8
2.3 Professionisti coinvolti 9
3. RIFERIMENTI NORMATIVI 10
4. LE MODALITÀ OPERATIVE DEL PDTA 10
4.1 I criteri di inclusione/esclusione 10
4.2 Descrizione del percorso 11
4.2.1 – Valutazione endocrinologica 11
4.2.2 – Esami diagnostici di primo livello 12
4.2.3 – Esami di secondo livello 14
4.2.4 – Esami di terzo livello 15
4.2.5 - Valutazione multidisciplinare: decisione su trattamento e follow-up 18
4.2.6 – Preservazione della fertilità: crioconservazione del liquido seminale 19
4.2.7 – Visita oncologica 19
4.2.8 – Visita urologica 20
4.2.9 – Terapie 20
4.2.10 - Follow-up clinico laboratoristico e strumentale 23
4.2.11 Aspetti psicologici 25
4.4. Matrice delle responsabilità 29
5. COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO 30
6. I SISTEMI INFORMATIZZATI 30
6.1 Fascicolo Sanitario elettronico 30
7. IL MONITORAGGIO DEL PDTA 31
7.1 Indicatori 31
8. DIFFUSIONE DEL PDTA 31
9. GLOSSARIO ED ABBREVIAZIONI 31
10. BIBLIOGRAFIA 32

Copia

REGIONE LAZIO

1. PREMESSA E SCOPO

1.1 I CRITERI PER LA SCELTA DEL PROBLEMA DI SALUTE

I testicoli sono gli organi riproduttivi del maschio deputati alla produzione di spermatozoi e dotati di un'importante attività endocrina, essendo sede principale della sintesi del testosterone.
Tra le più rilevanti patologie testicolari ritroviamo il varicocele, le flogosi (epididimiti e orchiepididimiti), l'idrocele, il criptorchidismo, l'ipogonadismo primitivo, i traumi testicolari e le lesioni testicolari sia di natura benigna che maligna. Tra queste, il varicocele, una dilatazione patologica delle vene spermatiche, e l'ipogonadismo, sono quelle a maggior prevalenza [1-3].
Il **varicocele** è una patologia che interessa i soggetti giovani e presenta un'incidenza pari al 15% nella popolazione di età superiore a 15 anni. La sua presenza può interferire con la spermatogenesi, rappresentando una delle più frequenti cause di infertilità maschile. Il meccanismo con cui il varicocele può indurre un danno testicolare non è ancora del tutto chiaro. Ipossia e occlusione dei piccoli vasi, dovuti alla stasi venosa, con conseguente disfunzione delle cellule germinali e del Leydig, ipertermia scrotale e testicolare, disfunzioni ormonali, reflusso di metaboliti renali e surrenalici lungo la vena spermatica, autoimmunità, stress ossidativo, alterazioni della lamina propria e matrice extracellulare dell'epitelio germinale, apoptosi, aumentata secrezione di Ossido Nitrico (NO) lungo la vena spermatica ectasica. L'aumento della pressione idrostatica nel sistema di drenaggio venoso testicolare sembra svolgere il ruolo centrale, che in cronico determina ristagno di sangue con ipossia parenchimale. Il varicocele è generalmente asintomatico o può presentarsi con senso di peso soprattutto a seguito di attività fisica.
Le **epididimiti e le epididimo-orchiti** sono un gruppo eterogeneo di patologie, caratterizzate da infiammazione dell'epididimo e/o del testicolo, espressione di infezioni batteriche. Nel giovane, ad esclusione della forma postparotitica, si tratta generalmente di forme sessualmente trasmesse. Le epididimiti possono essere classificate in acute e croniche, in base alle modalità di insorgenza e al decorso clinico; le più frequenti sono quelle acute. L'epididimite acuta si manifesta con comparsa di dolore scrotale che può precedere o accompagnare la febbre. Lo scroto diviene tumefatto, arrossato e dolente; possono comparire bruciori e dolori minzionali.
L'**idrocele** rappresenta una raccolta di liquido sieroso tra le due membrane che rivestono il testicolo. L'idrocele primitivo è presente alla nascita, ed è una conseguenza della mancata chiusura del dotto peritoneovaginale. L'idrocele acquisito si verifica senza una causa apparente o come conseguenza di infiammazioni dell'epididimo e/o del testicolo, traumi scrotali, successivamente ad interventi per ernia inguinale o varicocele. Si manifesta come una tumefazione dello scroto che può essere del tutto asintomatica o, anche in relazione al volume, determinare senso di peso e di fastidio locale.
Il **criptorchidismo** è l'anomalia più frequente dell'apparato urogenitale maschile in età pediatrica e può associarsi ad altre anomalie del tratto genito-urinario. Durante la vita fetale il testicolo discende dalla cavità addominale fino allo scroto attraverso il canale inguinale, ma può fermarsi in un punto qualsiasi del tragitto di discesa. Ciò si accompagna ad alterazioni della struttura del testicolo e alla riduzione della produzione di spermatozoi e ormoni in età adulta causando danni alla fertilità e allo

REGIONE LAZIO

stato di salute generale dell'uomo. Il criptorchidismo è uno dei fattori di rischio per lo sviluppo di tumori testicolari.

I **traumi testicolari** rappresentano il 4.8% della traumatologia genitourinaria. ll trauma del testicolo può limitarsi a una semplice contusione; in questo caso l'albuginea è integra, si ha solo un edema del parenchima. Traumi contusivi più gravi, pur nel rispetto dell'integrità dell'albuginea, sono invece caratterizzati da lesioni del parenchima testicolare e quindi da raccolte ematiche che provocano la compressione e l'ischemia di tubuli seminiferi inizialmente non danneggiati; l'evoluzione naturale è la sclerosi e il danno funzionale. Nella rottura del testicolo si hanno invece la lacerazione dell'albuginea, la fuoriuscita del parenchima testicolare danneggiato attraverso la breccia e l'ematocele.

L'**ipogonadismo primario** è definito come un deficit di testosterone con sintomi o segni associati, deficit della produzione di spermatozoi o entrambi derivante da una patologia dei testicoli. Può essere congenito o acquisito come conseguenza dell'invecchiamento, di malattie, dell'uso di farmaci o di altri fattori.

I **tumori testicolari** sono neoplasie rare, rappresentando circa 1-1.5% di tutte le neoplasie dell'uomo, tuttavia rappresentano la neoplasia maligna più frequente nei maschi di età compresa tra i 15 e i 40 anni[4] e quindi in piena età sessuale e riproduttiva.

Sono stati individuati numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di tumori testicolari quali criptorchidismo, ipotrofia testicolare, infertilità oltre che familiarità nei parenti di primo grado e storia di neoplasia testicolare controlaterale. L'incidenza è inoltre in crescita negli ultimi anni, verosimilmente a causa dell'esposizione a inquinanti ambientali[5,6]. Complessivamente gli studi dell'ultimo decennio concludono che l'origine di queste neoplasie possa essere associata alla sindrome da disgenesia gonadica, ovvero un'alterazione dello sviluppo della gonade nel corso dello sviluppo intrauterino per l'esposizione ad interferenti endocrini o inquinanti ambientali[7,8].

La classificazione anatomo-patologica WHO dei tumori testicolari prevede la suddivisione in due gruppi principali[9]:

- Neoplasie germinali: derivate dalle cellule della linea germinale.
- Neoplasie non germinali: comprendono quelle derivate dalle cellule stromali e altre neoplasie testicolari.

La classificazione WHO con la suddivisione nei diversi istotipi è riportata nella **Tabella 1** [9].

Tumori germinali derivati dalla neoplasia a cellule germinali in situ (GCNIS)	
Neoplasia a cellule germinali non infiltrante	Neoplasia a cellule germinali in situ
Tumori di un solo tipo istologico (tumori puri)	Seminoma Seminoma con cellule sinciziotrofoblastiche
Neoplasie non-seminomatose	Carcinoma embrionale Yolk sac tumor, postpubertal type Tumori trofoblastici Coriocarcinoma Tumori Trofoblastici non-coriocarcinomatosi Placental site trophoblastic tumour Tumore trofoblastico epitelioide Tumore trofoblastico cistico Teratoma, postpubertal type Teratoma con malignità di tipo somatico

REGIONE LAZIO

	Tumori misti
Tumori a cellule germinali ad istotipo non noto	Burned-out tumor (tumori germinali regrediti)
Tumori germinali non derivati dalla neoplasia a cellule germinali in situ	
	Tumore spermatocitico Teratoma, tipo prepuberale Cisti dermoide Cisti epidermoide Tumore neuroendocrino ben differenziato Tumore misto teratoma e tumore del sacco vitellino, pre-puberale Tumore del sacco vitellino, pre-puberale
Tumori stromali	
	Tumore a cellule di Leydig Tumore a cellule di Leydig maligno Tumore a cellule del Sertoli Tumore a cellule del Sertoli maligno Tumore a cellule giganti del Sertoli calcifico Tumore di Sertoli intratubulare a grandi cellule ialinizzate Tumore a cellule della granulosa Tumore a cellule della granulosa dell'adulto Tumore a cellule della granulosa giovanile Tumori del gruppo fibroma-tecoma Tumore misto sex cord-stromal Tumore non classificato dei cordoni sessuali-stromale
Tumori contenenti sia cellule germinali che elementi della linea stromale	
	Gonadoblastoma
Miscellanea	
Tumori epiteliali ovarian-like	Cistoadenoma sieroso Cistoadenocarcinoma sieroso Tumore sieroso di malignità borderline Cistoadenoma mucinoso Tumore mucinoso borderline
Tumori ematologici	Linfoma diffuso a B-cellule Linfoma follicolare Linfoma extranodale a cellule NK/T Plasmocitoma Sarcoma mieloide
Tumori dei dotti collettori e della rete testis	Adenoma Adenocarcinoma
Tumori delle strutture paratesticolari	Tumore Adenomatoide Mesotelioma Mesotelioma papillare ben differenziato Tumori epididimali Cistadenoma dell'epididimo Cistadenoma papillare

Tabella 1. Classificazione WHO dei Tumori del Testicolo 2016

REGIONE LAZIO

Il tumore testicolare può essere sospettato all'esame clinico se palpabile oppure rappresenta un reperto incidentale nel corso di ecografia testicolare eseguita per altri motivi. L'ecografia testicolare è fondamentale per confermare la presenza di una lesione testicolare e orientare il clinico verso una diagnosi differenziale[10] che può essere perfezionata con esami diagnostici di secondo livello quali l'ecografia con mezzo di contrasto (Contrast enhanced ultrasound, CEUS)[11] e la risonanza magnetica (RM) scrotale con mdc[12]. Il dosaggio dei marcatori tumorali è indispensabile alla diagnosi e durante il follow-up terapeutico [13].

Un inquadramento diagnostico il più accurato possibile è indispensabile ai fini della gestione della patologia poiché i tumori stromali sono nella maggior parte dei casi benigni, soprattutto se non palpabili, e quindi necessitano di un iter terapeutico differente rispetto ai tumori germinali o misti. In casi selezionati è infatti possibile effettuare una chirurgia conservativa che preservi la funzione endocrina e riproduttiva e sia psicologicamente meno traumatica per il paziente. È quindi imperativo effettuare una diagnosi differenziale pre-operatoria il più accurata possibile per indirizzare il paziente ad un trattamento individualizzato e ottimale.

1.2 LA VALUTAZIONE DEL BISOGNO ASSISTENZIALE

Per la gestione delle varie patologie dell'apparato genitale maschile e dei tumori testicolari sono disponibili consensus e linee guida internazionali [1-3,14-18] che illustrano il miglior iter diagnostico-terapeutico per i pazienti. Dalle Linee Guida emerge come siano spesso necessarie procedure diagnostiche accurate (biochimiche e radiologiche), talvolta eseguibili solo in centri specializzati. Inoltre, l'esperienza del personale dedicato, oltre che la sequenza con cui gli accertamenti diagnostici devono essere eseguiti, è molto rilevante per poter ridurre le procedure non necessarie e i costi relativi, per non ritardare l'iter diagnostico e per una migliore prognosi ed outcome terapeutico [19,20].
Anche il trattamento, medico e chirurgico, dovrebbe essere effettuato solo in centri con alta esperienza in queste patologie, perché si associa ad una migliore efficacia clinica e ad una riduzione delle complicanze, ad una salvaguardia e attenzione dedicata alla funzione gonadica sia in termini di fertilità che di eugonadismo, oltre che ad un'attenzione sulle conseguenze piscologiche che può determinare una patologia a carico dell'apparato riproduttivo.
È pertanto necessario elaborare delle reti assistenziali in modo da integrare i diversi servizi coinvolti nella gestione dei pazienti.

Partendo da queste premesse, il PDTA delle patologie del testicolo e dell'apparato genitale maschile si prefigge lo scopo di facilitare ed abbreviare l'iter diagnostico terapeutico dei pazienti con diagnosi sospetta o accertata di patologia testicolare. Il PDTA riguarda i centri coinvolti nella gestione della patologia testicolare, fornendo appositi percorsi all'interno delle proprie strutture che comprendano prestazioni riservate ai pazienti affetti, mediante agende dedicate, riducendo i tempi di attesa per le singole prestazioni. Ogni centro è in grado di fornire al paziente, direttamente o mediante la creazione

di reti sempre ad accesso diretto, tutti gli accertamenti diagnostici e le possibilità terapeutiche che potrebbero rendersi necessarie nel management delle singole patologie e soprattutto in presenza di lesioni testicolari oltre che un numero di specialisti del settore dedicati alla gestione multidisciplinare dei singoli casi.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI

2.1 I CENTRI E LE STRUTTURE COINVOLTE

Il PDTA è attivato nell'ambito delle Aziende Sanitarie della Regione Lazio, nel contesto ospedaliero e territoriale, coinvolge i centri che gestiscono le patologie testicolari, nei quali sono presenti appositi percorsi all'interno delle proprie strutture che comprendano prestazioni riservate ai pazienti affetti, mediante agende dedicate. Ogni centro è in grado di fornire al/alla paziente, direttamente o mediante la creazione di reti sempre ad accesso diretto, tutti gli accertamenti diagnostici e le possibilità terapeutiche che potrebbero rendersi necessarie.
Sono coinvolte nell'erogazione del PDTA tutte le strutture specialistiche afferenti alla Rete endocrino regionale della Regione Lazio (documento G02813 del 17/03/2020 "Rete endocrino-metabolica nella Regione Lazio") in forma integrata con la medicina di territorio ed i servizi della prevenzione [Medico di Medicina generale (MMG), Distretti Sanitari, Case della Salute, Dipartimento di Prevenzione.
La Determinazione G02813 del 13.3.2020, riporta i criteri con i quali sono stati individuati i centri *Spoke* e *Hub*. In figura sono presenti le afferenze territoriali:

Afferenze territoriali Rete patologie sistema genitale maschile

ASL	HUB
Roma 1	
Roma 4	A.O.U. P.A.GEMELLI
Viterbo	
Rieti	
Roma 2	
Roma 5	A.O.U. PUI
Frosinone	
Roma 3	
Roma 6	A.O.S. Camillo-Forlanini
Latina	

REGIONE LAZIO

Riguardo il PDTA per i soggetti con età 0-14 anni, l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù viene identificato come unico Hub regionale.

Destinatari del PDTA:
tutti i pazienti con patologia testicolare nota o sospetta, in particolare con:
segni o sintomi suggestivi di patologia testicolare sospetta per lesione/neoplasia testicolare (tumefazione scrotale, algia scrotale, ginecomastia vera di recente insorgenza), neoplasia testicolare metastatica (algia lombare)
Segni o sintomi suggestivi di patologia testicolare di natura non sospetta per neoplasia: orchiepididimite (tumefazione scrotale, algia scrotale, disuria, febbre), varicocele (senso gravativo testicolare, ectasie venose palpabili), idrocele (aumento di volume della sacca scrotale, algia testicolare), criptorchidismo (assenza di testicolo nella sacca scrotale), ipogonadismo (ipotrofia testicolare, ginecomastia vera, disfunzione erettile, riduzione della libido), traumi testicolari (tumefazione scrotale, edema scrotale, algia testicolare)
Riscontro radiologico incidentale di una patologia scrotale
Alterazioni suggestive degli esami di primo livello

2.2 IL RUOLO DELLA TELEMEDICINA

Tra gli strumenti previsti nel PDTA, un ruolo di rilievo è svolto dai servizi di telemedicina
In accordo con le ultime "Linee Guida per i Servizi di Telemedicina – Requisiti funzionali e livelli di servizio" emanate dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Innovazione Tecnologica e la Transizione Digitale" (00658527 28/98/2022 DGSISS-MDS) e dal documento di programmazione regionale DGR n-643 del 26 luglio 2022), si individuano i seguenti servizi di telemedicina che possono essere integrati nei percorsi assistenziali dei PDTA:

- Televisita di controllo - comunicazione asincrona, con questionari che i pazienti potranno compilare, e sincrona, attraverso *videocall* tra il paziente e lo specialista o con il MMG/PLS;
- Teleconsulto Medico - richiesta di consulenza con modello *Hub-Spoke* tra medici;
- Teleconsulenza medico sanitaria - richiesta di teleconsulto a professioni sanitarie;
- Telemonitoraggio - il controllo, per pazienti selezionati, dei parametri vitali e clinici nel tempo con l'ausilio di *medical device* utilizzati dai pazienti stessi;
- Teleassitenza - servizi di telemedicina con il coinvolgimento attivo delle professioni sanitarie.

Per realizzare dei servizi di telemedicina, la Regione Lazio promuove l'uso dei propri applicativi:

- TELEADVICE per la teleconsulenza medica e la teleconsulenza medico sanitaria;
- LazioADVICE per il telemonitoraggio
- SISMED per le televisite.

Il servizio di Teleassistenza potrà utilizzare in modo diverso tutte le piattaforme citate.
Tali applicativi regionali sono in corso di continuo aggiornamento e saranno sempre più adattabili e customizzabili alle diverse esigenze cliniche ed organizzative anche dei percorsi dei PDTA. Come riportato nel DGR 643, ogni Azienda/Asl potrà individuare altre soluzioni tecnologiche che però dovranno, obbligatoriamente, dialogare con la piattaforma regionale ed osservare tutte le normative di interoperabilità, sicurezza e *privacy*, indicate nelle linee guida emanate da Agenas con particolare riguardo alle "indicazioni metodologiche per la perimetrazione delle proposte di PPP per la piattaforma nazionale di Telemedicina".
Nel servizio di telemonitoraggio si potranno anche inserire nuovi *medical device* per il controllo di particolari parametri vitali. A tal proposito si rimanda al documento "Definizione delle linee guida regionali per l'acquisto dei Device – COT" del 21/11/2022 che definisce i requisiti tecnici minimi d'interoperabilità tra i Device e le piattaforme digitali di telemedicina nazionali e regionali, (Determina G16240 del 24/11/2022).
A seconda del modello organizzativo del PDTA potranno essere inseriti anche altri servizi di telemedicina quali la teleriabilitazione, la telerefertazione, ecc.
Il MMG/PLS ha la possibilità di interagire con i servizi di telemedicina accedendo ai servizi citati, visionando i referti dei teleconsulti o delle televisite e realizzando anche prestazioni di televisita con i propri assistiti come indicato nelle ultime linee guida sulla telemedicina.

2.3 PROFESSIONISTI COINVOLTI

Medico di medicina generale.

I centri che si occupano di neoplasie della regione ipotalamo-ipofisaria devono avere dei gruppi multidisciplinari dedicati, che comprendano molteplici medici specialisti tra cui:

- Endocrinologi-Andrologi;
- Urologi;
- Anatomo Patologi
- Oncologi;
- Radiologi;
- Biologo molecolare specializzazto in seminologia
- Chirurghi addominali
- Radioterapisti
- Medici Nucleari
- Pediatri
- Psicologi e psichiatri
- Infermieri dedicati e *case manager*

REGIONE LAZIO

3. RIFERIMENTI NORMATIVI

- Piano Nazionale della Cronicità. Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016
- Delibera di Giunta Regionale n. 626 del 30 ottobre 2018 “Programma di miglioramento e riqualificazione (art. l, comma 385 e ss. Legge 11 dicembre 2016 n. 232) Intervento 2.1 Telemedicina nelle Reti Ospedaliere dell'Emergenza. Attivazione della piattaforma "ADVICE" per il teleconsulto fra centri "Hub" e "Spoke" delle Reti dell'Emergenza, Tempo-dipendenti e delle Malattie Infettive.”
- Regione Lazio, Direzione Salute ed integrazione sociosanitaria Determinazione 17 marzo 2020, n. G02813” Adozione del documento avente ad oggetto "Rete endocrino-metabolica nella Regione Lazio".
- Decreto del Commissario ad Acta 25 giugno 2020, n. U00081 “Piano di riorganizzazione, riqualificazione e sviluppo del Servizio Sanitario Regionale 2019-2021”. (Bollettino Ufficiale della Regione Lazio 30 giugno 2020 - N. 82)
- Decreto del Commissario ad Acta 22 luglio 2020, n. U00103 “Attivazione servizi di telemedicina in ambito specialistico e territoriale. Aggiornamento del Catalogo Unico Regionale (CUR).”
- Regione Lazio, Direzione Salute ed integrazione sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione, Determinazione 18 dicembre 2020, n. G15691. Linee di indirizzo per la stesura dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali - PDTA nella cronicità. 07/01/2021 - Bollettino Ufficiale della Regione Lazio - n. 2.
- Deliberazione di Giunta regionale n. 643 del 26.7.2022 “Approvazione del documento "Linee Guida generali di programmazione degli interventi di riordino territoriale della Regione Lazio in applicazione delle attività previste dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza e dal Decreto ministeriale 23 maggio 2022, n.77"

4. LE MODALITÀ OPERATIVE DEL PDTA

4.1 I CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Il PDTA è dedicato a tutti i pazienti adulti con patologia testicolare nota o sospetta, in particolare con: segni o sintomi suggestivi di patologia testicolare sospetta per lesione/neoplasia testicolare (tumefazione scrotale, algia scrotale, ginecomastia vera di recente insorgenza), neoplasia testicolare metastatica (algia lombare)

Segni o sintomi suggestivi di patologia testicolare di natura non sospetta per neoplasia: orchiepididimite (tumefazione scrotale, algia scrotale, disuria, febbre), varicocele (senso gravativo testicolare, ectasie venose palpabili), idrocele (aumento di volume della sacca scrotale, algia

REGIONE LAZIO

testicolare), criptorchidismo (assenza di testicolo nella sacca scrotale), ipogonadismo (ipotrofia testicolare, ginecomastia vera, disfunzione erettile, riduzione della libido), traumi testicolari (tumefazione scrotale, edema scrotale, algia testicolare)
Riscontro radiologico incidentale di una patologia scrotale
Alterazioni suggestive degli esami di primo livello

Criteri di inclusione: Pazienti con diagnosi di patologia del testicolo nota o sospetta

4.2 DESCRIZIONE DEL PERCORSO

L'acceso al PDTA del paziente, potrà avvenire attraverso la prescrizione, da parte delle seguenti figure professionali:

- Medico di Medicina Generale (MMG),
- Medico specialista ambulatoriale o ospedaliero,
- Medico di pronto soccorso.

della prestazione, in modalità dematerializzata:
prima visita endocrinologica, in classe di priorità Breve o Differibile e la prestazione tracciante (DTTES_1), quesito diagnostico: sospetta patologia del testicolo.

La presenza di un referto di esame diagnostico sospetto per neoplasia maligna rende la visita non differibile e i pazienti dovrebbero essere visitati dallo specialista preferibilmente entro 10 giorni.

La visita sarà prenotabile su agende dedicate, prenotabili da call center regionale (069939), le quali conterranno la prestazione tracciante DTTES_1.

Tutte le successive prestazioni previste nel PDTA dovranno essere prescritte, in modalità dematerializzata, dallo specialista, gestite dal *case manager* e prenotate su agende di continuità interne, visibili e non prenotabili da *call center* regionale.

Tutte le prescrizioni previste nel PDTA, ad eccezione degli esami di laboratorio, dovranno contenere la prestazione tracciante DTTES_1.

Il *case manager* farà da collegamento e supporto al paziente per le attività amministrative collegate alla patologia (es. rilascio esenzione, etc).

Tutti i pazienti con riscontro di una patologia del testicolo sospetta o nota devono essere sottoposti a **valutazione endocrinologica** (codice 89.7_18).

4.2.1 – Valutazione endocrinologica

Un'accurata valutazione clinica comprende un'anamnesi completa e mirata ed un esame obiettivo generale ed andrologico accurato rapportato all'età del soggetto.

REGIONE LAZIO

Sulla base di tale valutazione l'endocrinologo/andrologo valuterà le tempistiche e il tipo di percorso diagnostico da effettuare presso centri ospedalieri selezionati, distinguendo in:

- patologie testicolari sospette per neoplasia: lesione testicolare
- patologie testicolari di natura non sospetta per neoplasia: orchiepididimite, idrocele, varicocele, criptorchidismo, ipogonadismo (**Tabella 2**).

In casi selezionati, in relazione a determinanti di vulnerabilità che possano influenzare il rischio di aggravamento di malattia, può essere indicata l'esecuzione di un day hospital diagnostico per la tutela della fragilità del paziente.

Tempo massimo stimato per la presa in carico: 10 giorni per sospetto tumore testicolare, 4 settimane per le patologie di natura non sospetta per neoplasia.

Patologie testicolare di natura non sospetta per neoplasia
Orchiepididimite
Idrocele
Varicocele
Criptorchidismo
Ipogonadismo
Traumi testicolari

Tabella 2. Patologie testicolare di natura non sospetta per neoplasia

Copia

4.2.2 – Esami diagnostici di primo livello

Gli esami di primo livello a seguito della valutazione endocrinologica/andrologica comprendono: ecocolorDoppler testicolare, assetto ormonale ed esame del liquido seminale. Nel sospetto di tumore testicolare devono essere effettuati anche i marcatori tumorali. Nel sospetto di epididimo-orchite devono essere richiesti gli indici infiammatori ed esami colturali delle urine e del liquido seminale con eventuale antiobiogramma e conta delle colonie (**Tabella 3**).

Tali esami possono essere richiesti anche dal Medico di Medicina Generale e dal Pediatra di Libera Scelta sulla base del sospetto clinico. Solo in base ai risultati degli esami di primo livello, integrati dalla valutazione clinica, si procederà agli esami di secondo e/o terzo livello (da effettuare presso centri ospedalieri selezionati).

4.2.2.1. EcocolorDoppler testicolare

L'ecocolorDoppler testicolare (codice 88.77.2) rappresenta il *gold standard* nella diagnosi delle patologie del testicolo poiché è un esame poco costoso, non invasivo e altamente accurato per lo studio del testicolo. L'ecocolorDoppler testicolare deve essere eseguito in tutti i pazienti che presentino una massa testicolare palpabile, ginecomastia vera di recente insorgenza, marcatori tumorali sierici elevati, masse retroperitoneali o viscerali, trauma testicolare, sospetta orchiepididimite, ipotrofia testicolare, sospetto varicocele, sospetto idrocele, segni e sintomi di ipogonadismo, oppure nei pazienti con diagnosi già effettuata di tumore testicolare al fine di controllare il testicolo controlaterale.

REGIONE LAZIO

4.2.2.2 – Assetto gonadico e della fertilità

Un inquadramento diagnostico della funzione gonadica del paziente con sospetta patologia testicolare è importante perché in molti possono essere presenti alterazioni della funzione gonadica sia per quanto riguarda la spermatogenesi che la steroidogenesi [21,22]. La valutazione complessiva include lo spermiogramma (codice 90.31.4) e gli ormoni di funzione gonadica: LH (codice 90.32.3), FSH (codice 90.23.3) e testosterone totale (codice 90.41.3), PRL (codice 90.38.2), E2 (codice 90.19.2).

4.2.2.3 – Marcatori tumorali

I marcatori tumorali richiesti nel sospetto di tumore del testicolo sono alfa feto-proteina (AFP) (codice 90.05.5), beta-gonadotropina-corionica umana (beta-hCG) (codice 90.27.5), lattato deidrogenasi (LDH) (codice 90.29.2)[23].
La positività di AFP e beta-hCG alla diagnosi è bassa, e viene riscontrata solo in un 40-60% dei casi. Concentrazioni elevate di beta-hCG vengono riscontrate sia nei seminomi che nei tumori non seminomatosi [24], mentre la AFP è più comunemente prodotta da carcinomi embrionari, teratomi e tumori del sacco vitellino. La LDH è un marcatore meno specifico e il suo livello sierico è generalmente proporzionale al volume del tumore. Pertanto, marcatori negativi non escludono la diagnosi di tumore del testicolo. Tuttavia il dosaggio dei marcatori tumorali alla diagnosi è fondamentale per una corretta gestione della patologia in corso di follow-up [25]. L'emivita di AFP e beta-hCG è di 5-7 giorni e 1-3 giorni rispettivamente quindi potrebbero essere richieste anche alcune settimane dopo l'orchiectomia per valutarne la negativizzazione completa [26]. Il dosaggio post-operatorio dei marcatori tumorali è indicato pertanto entro un mese dopo l'orchiectomia. Valori negativi dei marcatori tumorali dopo terapia non escludono comunque la persistenza di malattia e necessita di integrazione con esami strumentali.

4.2.2.4 – Esami colturali

La spermiocoltura e l'urinocoltura (90.93.4_2; 90.94.2, 90.85.2)sono gli esami diagnostici di laboratorio che consentono l'individuazione di microrganismi patogeni all'interno di un campione di sperma o di urine, permettendo la diagnosi di infezione genitale.
La procedura consiste nell'inoculare una piccola quantità di sperma e urine in diversi terreni di coltura e nell'osservare se e in quale di questi terreni di coltura ha luogo la crescita microbica.

Esami strumentali
Ecocolordoppler testicolare (88.77.2)
Assetto gonadico e della fertilità
LH (90.32.3)
FSH (90.23.3)
Testosterone totale (90.41.3)
TSH (90.42.1)
Prolattina (90.38.2)
Estradiolo (90.19.2)
Spermiogramma (90.31.4)
Marcatori tumorali
AFP (90.05.5)
Beta-hCG (90.27.5)
LDH (90.29.2)

REGIONE LAZIO

Esami colturali
Spermiocoltura (90.93.4_2)
Urinocoltura (90.94.2)
Antibiogramma (90.85.2)

Tabella 3. Esami diagnostici di primo livello

4.2.3 – Esami di secondo livello

Sulla base della valutazione clinica e dell'esito degli esami di primo livello, lo specialista prescriverà eventuali esami di secondo livello.

Nel caso di lesioni di dubbia diagnosi all'esame ecografico basale possono essere richiesti i seguenti accertamenti diagnostici di secondo livello:

Quando saranno tariffati e resi attuativi i LEA 2017, sarà possibile erogare in convenzione l' ecocolorDoppler Testicolare con mezzo di contrasto e l' elastosonografia testicolare, che consentono di effettuare un approfondimento diagnostico riducendo il ricorso ad altre prestazioni radiologiche quali la RMN con mdc. Infatti, l 'ecografia testicolare con mezzo di contrasto permette di perfezionare la diagnosi differenziale delle lesioni testicolari benigne e maligne con un'accuratezza diagnostica del 92%[11].

Si tratta di un'ecografia testicolare eseguita iniettando un mezzo di contrasto a base di esafluoruro di zolfo in una vena del braccio. L'esame viene eseguito con un macchinario dotato di un software in grado di creare delle curve quantitative che descrivono la quantità di microbolle in funzione del tempo che vengono captate e rilasciate dalla lesione in esame e di confrontarle con quelle del parenchima circostante. Recenti studi in letteratura hanno mostrato come i tumori maligni del testicolo abbiano dei pattern peculiari, caratterizzati da un rapido wash-in del mezzo seguito da un rapido wash-out; al contrario, i tumori stromali tendono a mantenere più a lungo il mezzo di contrasto. La combinazione delle caratteristiche ecografiche in B-mode, dei parametri cinetici e della valutazione qualitativa del CEUS permette una differenziazione tra lesioni testicolare benigne (neoplastiche e non neoplastiche) e maligne con un'accuratezza diagnostica del 92%[11].

L'ecografia testicolare con studio elastosonografico permette di migliorare la caratterizzazione di una lesione testicolare determinandone l'elasticità e quindi la "durezza", della lesione rispetto al parenchima circostante attraverso una scala colorimetrica che va dal rosso (tessuto più elastico) al blu (tessuto più duro). Nel testicolo in genere al colore verde corrisponderanno le lesioni più "soffici", quindi verosimilmente non neoplastiche, mentre le lesioni più "dure", verosimilmente neoplastiche, appariranno in blu [27].

L'esame viene eseguito con un macchinario dotato di un software in grado di creare degli elastogrammi per determinare la durezza di una lesione rispetto al parenchima circostante.

Tempo massimo stimato per appuntamento: 2 settimane

Risonanza Magnetica (RM) addominale e dello scavo pelvico senza e con mezzo di contrasto

La risonanza magnetica (RM) (codice 88.95.5_13) scrotale con mezzo di contrasto è una procedura diagnostica addizionale per la caratterizzazione e diagnosi differenziale delle lesioni testicolari, offrendo una sensibilità e

una specificità maggiore rispetto all'ecografia testicolare basale e un'accuratezza diagnostica del 93%. Lesioni testicolari con margini irregolari, un segnale sfumatamente ipointenso in T2 e sfumatamente ipointenso in T1 associate ad un debole wash-in ed un wash-out assente sono altamente specifiche per la diagnosi di seminoma [12,28].

La RM addomino-pelvica con mdc deve essere eseguita in tutti i pazienti con criptorchidismo al fine di identificare una eventuale localizzazione gonadica addominale.
Tempo massimo stimato per appuntamento: 2-3 settimane

Tomografia Computerizzata cranio-torace-addome

La TC Total Body (cranio-torace-addome 87.03_7; 87.41_2; 88.01.6_2) è fondamentale per la stadiazione post-operatoria dei tumori testicolari, nel rilevare eventuali metastasi a distanza ed evidenziarne dimensioni e posizione, nella diagnosi dei burned out tumors. Le metastasi dei tumori testicolari sono localizzate con maggiore frequenza ai linfonodi retroperitoneali addominali, meno frequentemente al polmone, ai linfonodi del torace, al fegato e, in casi eccezionali, a ossa e cervello[29].
Tempo massimo stimato per appuntamento: 3 settimane dall'intervento chirurgico

Valutazione medicina nucleare

L'imaging nucleare, mediante PET-TC-^{18}FDG (codice 92.18.6, 89.01_80), non è indicato di routine nella diagnosi e nel follow up dei tumori testicolari. Le indicazioni allo studio funzionale medico-nucleare dei tumori testicolari sono la caratterizzazione di eventuali lesioni metastatiche riscontrate all'imaging convenzionale (prevalentemente dei linfonodi retroperitoneali).
Tempo massimo stimato: 4 settimane dalla richiesta

4.2.4 – Esami di terzo livello

4.2.4.1 Valutazione genetica

E' indicato richiedere una visita genetica di controllo (codice: 89.7_48; 89.01) nei casi clinicamente suggestivi per storia familiare, esordio precoce, presenza di neoplasie multiple o quando il quadro istologico possa far deporre per una forma che necessiti di specifici test genetici.

4.2.4.2 Valutazione istologica del campione operatorio (orchiectomia o biopsia testicolare)

I pezzi chirurgici sono posti in formalina neutra tamponata al 10% entro un'ora dall'asportazione ed inviati nel più breve tempo possibile al Laboratorio di Anatomia Patologica.
Il referto per la stadiazione del tumore testicolare deve includere le seguenti informazioni[30-32]:

- Caratteristiche macroscopiche: lateralità e dimensioni del testicolo, dimensioni del tumore (almeno 2 diametri), caratteri macroscopici dell'epididimo, del funicolo spermatico e della tunica vaginale.
- La classificazione istologica secondo i criteri WHO (AJCC) 2016 (**Tabella 4**) [33]
- Nel caso dei tumori misti deve essere riportata la percentuale delle diverse componenti istologiche.
- La presenza di IGCNU quando possibile
- L'invasione dei tessuti vicini: rete testis, vaginale, albuginea, tessuti molli peritesticolari ed epididimo (pT2), funicolo spermatico (pT3). Invasione angiolinfatica (LVI).

REGIONE LAZIO

- Ove possibile è utile includere l'immunoistochimica per marcatori specifici. Nessun marcatore immunoistochimico è stato validato ai fini prognostici o come marcatore predittivo. Gli anticorpi di maggiore ausilio sono: CD30, c-kit (CD 117), OCT ¾, glypican 3, alfa feto proteina, beta hCG, PLAP, SALL 4, inibina.
- Tutte le informazioni fornite dall'esame istologico sono fondamentali per stratificare la patologia: a basso, intermedio e alto rischio di recidiva.
- Il referto dovrà includere la stadiazione secondo l'ultima classificazione UICC (Union for International Cancer Control).

Il laboratorio di Anatomia Patologica deve superare annualmente i controlli di qualità previsti dalla società italiana di Anatomia Patologica per quanto riguarda l'appropriatezza delle colorazioni immunoistochimiche, nonché della loro valutazione.

Copia

REGIONE LAZIO

T patologico (pT)
pTx – il tumore non può essere determinato
pT0 – assenza di tumore primitivo
pTis- IGCNU neoplasia a cellule germinali in situ
pT1 – tumore confinato al testicolo inclusa invasione della rete testis senza LVI pT1a – tumore <3 cm* pT1b – tumore ≥ 3 cm*
pT2 – tumore confinato al testicolo (inclusa invasione della rete testis) con LVI oppure tumore infiltrante il tessuto molle ilare oppure l'epididimo o la superficie esterna della tonaca albuginea ± LVI
pT3 – tumore infiltrante il cordone spermatico ± LVI
pT4 – tumore infiltrante lo scroto ± LVI
pN – Stato patologico dei linfonodi regionali
pNx – stato patologico dei linfonodi non determinante
pN0 – assenza di metastasi ai linfondi regionali
pN1 – metastasi linfonodale con massa ≤ 2 cm (diametro maggiore) e meno di 5 linfonodi positivi con massa metastatica non superiore a 2 cm di diametro maggiore
pN2 – metastasi linfonodale con massa > 2 cm ma <5 cm (diametro maggiore) oppure > 5 linfonodi postitivi con metastasi non superiori a 5 cm o evidenza di estensione extralinfonodale.
Metastasi a distanza (M)
M0 – nessuna metastasi a distanza
M1 – Presenza di metastasi a distanza M1a – metastasi a linfonodi in sede non retroperitoneali o metastasi al polmone M1b – metastasi viscerali non polmonari
* la sottoclassificazione di pT1 si applica solo al seminoma puro. NSGCT e tumori misti sono esclusi

Tabella 4. Classificazione AJCC 2016

La biopsia testicolare (TESE – Testicular Sperm Extraction) rappresenta una procedura finalizzata al prelievo e alla crio-conservazione di spermatozoi recuperati in pazienti azoospermici. L'esame istologico può mostrare un quadro di spermatogenesi conservata (indicativo di azoospermia post-testicolare), un'alterata spermatogenesi o un arresto della linea spermatogenetica. Una procedura avanzata è quella della Micro-TESE, che prevede anche l'utilizzo di un microscopio durante la procedura.

Tempo massimo stimato per la consegna del referto: 4 settimane dall'intervento chirurgico

4.2.4.3 Valutazione immunologica

(89.01_60, 89.01_102)

Nell'uomo, in condizioni fisiologiche, le cellule germinali e i loro antigeni sono isolati dal sistema immunitario dalla barriera emato-testicolare. In caso di eventi traumatici o patologici si assiste all'interruzione di questa barriera e ciò induce l'attivazione della risposta immunitaria con la conseguente formazione di anticorpi antispermatozoo nel siero (codice 90.54.2), nel plasma seminale (codice 90.54.1) e sulla membrana degli spermatozoi.
Il dosaggio di anticorpi antispermatozoo è pertanto indicato in alcune condizioni patologiche testicolari, tra cui il trauma testicolare, la torsione testicolare, il criptorchidismo e a seguito di interventi di riparazione del varicocele, e deve essere eseguito tramite test diretti, che rilevano gli anticorpi attaccati alla membrana degli

REGIONE LAZIO

spermatozoi, e test indiretti, che li rilevano liberi e circolanti nei fluidi normalmente privi di spermatozoi (sangue, muco cervicale o plasma seminale).

4.2.5 - Valutazione multidisciplinare: decisione su trattamento e follow-up

Una valutazione multidisciplinare è prevista nei casi di lesione testicolare sospetta per neoplasia.

I centri che si occupano di tumori del testicolo devono avere dei gruppi multidisciplinari dedicati, che si riuniscano con cadenza fissa, almeno mensile, e che comprendano molteplici specialisti tra cui:

- Endocrinologi-Andrologi;
- Urologi;
- Anatomo Patologi
- Oncologi;
- Radiologi;
- Biologo molecolare specializzazto in seminologia
- Chirurghi addominali
- Radioterapisti
- Medici Nucleari
- Pediatri
- Psicologi e psichiatri

Ove possibile, partecipano alle riunioni, che possono essere effettuate anche utilizzando i servizi della telemedicina, anche i medici in formazione specialistica, i dottorandi, gli assegnisti di ricerca e il personale infermieristico dedicato (Case Manager).

Nel corso della riunione:

- Si svolge la discussione dei casi clinici e la pianificazione del percorso terapeutico personalizzato per il paziente;
- Il caso del paziente viene presentato dallo/a specialista che ha in carico il paziente
- Si programmano gli accertamenti e gli interventi terapeutici successivi.

La seduta si conclude con la compilazione di un verbale che deve contenere le seguenti informazioni:

- Dati anagrafici, anamnestici e clinici del paziente;
- Referti degli esami effettuati;
- Decisioni prese circa le strategie diagnostiche e terapeutiche;
- Nominativi del personale coinvolto nella riunione.

Il verbale viene quindi sottoscritto dai referenti presenti alla riunione multidisciplinare per uso interno alla Unit. Tutte le fasi assistenziali successive alla riunione multidisciplinare (visite, intervento chirurgico ed esame istologico, trattamenti neoadiuvanti, esami diagnostici di stadiazione ecc.) sono seguiti e documentati mediante aggiornamento continuo del verbale.
Tempo massimo stimato: 3 settimane dalla presa in carico del paziente

Copia

REGIONE LAZIO

4.2.6 – Preservazione della fertilità: crioconservazione del liquido seminale

La crioconservazione del liquido seminale (codice 91.36.3) è il processo mediante il quale si consente di preservare la fertilità del paziente che deve intraprendere terapie per il trattamento del tumore testicolare che possono comprometterla in maniera temporanea o definitiva (chirurgia testicolare bilaterale, chirurgia su linfonodi retroperitoneali, chemioterapia, radioterapia)[34]. La crioconservazione del liquido seminale può essere fatta successivamente all'orchiectomia, sebbene debba essere eseguita prima di qualsiasi intervento adiuvante (chemio- o radioterapico), ma nei pazienti monorchidi, con lesioni bilaterali o nei pazienti con alterazione del liquido seminale può essere richiesta anche prima [35].

La tutela della fertilità in questi pazienti è garantita tramite il centro del Policlinico Umberto I , sede della Banca Regionale per la crioconservazione del seme e tessuto testicolare in coerenza con quanto indicato nel DCA U00182/2019 (*"Recepimento Accordo fra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sul documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un PDTA per pazienti oncologici che desiderano preservare la fertilità" approvato in Conferenza Stato Regioni in data 21 febbraio 2019 Rep. Atti n. 27/CSR. Individuazione dei centri per la presa in carico integrata del paziente e per l'esecuzione del PDTA.").*

Il liquido seminale viene conservato in azoto liquido al fine di conservarlo intatto nel tempo e di utilizzarlo eventualmente per tecniche di fecondazione assistita[36].

Tempo massimo stimato: 1 settimana.

4.2.7 – Visita oncologica

Tutti i pazienti che hanno effettuato orchiectomia con conferma di tumore testicolare maligno all'esame istologico dovranno eseguire una visita oncologica (89.01_36, 89.01_86), portando in visione l'esame istologico e gli esami di stadiazione post-operatoria eseguiti.

Attualmente per la stadiazione post-operatoria si fa riferimento prevalentemente alla classificazione UICC Prognostic group, basato sulla classificazione TNM, riportato in **tabella 5** [37]

Stadio 0	pTis	N0	M0	S0
Stadio I	pT1-T4	N0	M0	Sx
Stadio IA	pT1	N0	M0	S0
Stadio IB	pT2-pT4	N0	M0	S0
Stadio IS	ogni pT	N0	M0	S1-3
Stadio II	ogni pT	ogni N	M0	Sx
Stadio IIA	ogni pT	N1	M0	S0,S1
Stadio IIB	ogni pT	N2	M0	S0,S1
Stadio IIC	ogni pT	N3	M0	S0,S1
Stadio III	ogni pT	ogni N	M1a	Sx
Stadio IIIA	ogni pT	ogni N	M1a (o M0 se S1)	S0,S1
Stadio IIIB	ogni pT	ogni N	M1a (o M0 se S2)	S0,S2
Stadio IIIC	ogni pT	ogni N	M1a, M1b (o M0 se S3)	S0,S3

Tabella 5. Classificazione UICC (UICC, 2016, 8th edn)

Sulla base della visita oncologica viene deciso il trattamento post-operatorio.

Tempo massimo stimato per la presa in carico: 10 giorni dalla consegna dell'esame istologico.

REGIONE LAZIO

4.2.8 – Visita urologica

Tutti i pazienti che devono effettuare una procedura chirurgica testicolare sulla base della valutazione clinica iniziale e degli esami diagnostici richiesti devono effettuare una visita urologica (89.0149, 89.01_93) al fine di programmare la procedura chirurgica più appropriata.
Tempo massimo stimato per la presa in carico: 10 giorni per patologia neoplastica sospetta. 4 settimane per patologia testicolare non sospetta per neoplasia.

4.2.9 – Terapie

Di seguito sono elencati i trattamenti medici e chirurgici sulla base della diagnosi effettuata.

4.2.9.1 – Terapia medica

La terapia medica viene gestita ambulatorialmente dall'endocrinologo/andrologo secondo le tempistiche dettate dalla patologia. Nel dettaglio viene considerata per le seguenti condizioni:

Ipogonadismo

La terapia medica è indicata per ripristinare i livelli ematici di testosterone e mantenere le caratteristiche sessuali secondarie, migliorare la funzione sessuale, il senso di benessere e la densità minerale ossea. Essa si basa sull' uso di diverse formulazioni di testosterone, quali trans-dermica e intra-muscolare.
Il trattamento con gonodatropine è riservato (gonadotropina corionica umana, FSH ricombinate, urofollitropina) è riservato ai pazienti con ipogonadismo ipogonatropo con finalità di stimolo della spermatogenesi.
Tempo massimo stimato per l'inizio della terapia: 4 settimane

Orchiepididimite

La terapia medica è indicata per ridurre il dolore testicolare dovuto all' infiammazione e per contrastare l'agente eziologico. Essa si basa sull' utilizzo di antibiotici, cortisonici e antiinfiammatori secondo appropriatezza.
Tempo massimo stimato per l'inizio della terapia: 1 settimana

Copia

REGIONE LAZIO

4.2.9.2 – Chirurgia e radiologia interventistica

Sulla base del percorso diagnostico il paziente viene indirizzato alla chirurgia nei seguenti casi:

Enucleazione della lesione testicolare con esame istologico estemporaneo

Nei casi dubbi o in presenza di lesioni non palpabili deve essere effettuata l'enucleazione della lesione con l'ausilio di ecografia intraoperatoria per il puntamento della lesione ed esame istologico estemporaneo: se l'esame istologico intraoperatorio confermasse la malignità della lesione si procederebbe con l'orchiectomia, altrimenti il testicolo verrà riposizionato nella sacca scrotale[38,39].

Orchiectomia monolaterale

Nel caso di alto sospetto di malignità, e in presenza di lesioni palpabili, la scelta terapeutica è l'orchiectomia monolaterale[40]. L'orchiectomia consiste nell'asportazione del testicolo e del funicolo spermatico. È il trattamento principale se il tumore non si è diffuso al di fuori del testicolo, caso in cui l'intervento potrebbe essere l'unico trattamento.

L'orchiectomia è indicata anche in casi selezionati di esiti post-traumatici o di atrofia testicolare (es. post torsione, orchite)

A fine dell'intervento il chirurgo, in accordo con le preferenze del paziente può inserire una protesi scrotale[41]

Tempo massimo stimato per l'intervento: 3-4 settimane dalla presa in carico del paziente

Varicocelectomia

Esistono molte tecniche chirurgiche per il trattamento del varicocele. La micro-chirurgia lymphatic-sparing è la tecnica chirurgica con minor tasso di complicanze, la più bassa percentuale di insuccesso.

Tempo massimo stimato per l'intervento: 6 mesi dalla presa in carico del paziente

Scleroembolizzazione

La scleroembolizzazione è una procedura di radiologia interventistica che si avvale sostanze sclerosanti posizionate nelle vene varicose del plesso pampiniforme tramite catatere ad accesso brachiale o femorale e viene eseguita in regime di Day Hospital. I vantaggi includono un tempo di recupero post-trattamento inferiore rispetto ad altre metodiche. Inoltre la metodica non necessita di anestesia generale o spinale e il tasso di complicanze è molto basso.

Tempo massimo stimato per l'intervento: 3 mesi dalla presa in carico del paziente

Idrocelectomia

L'idrocelectomia è un intervento praticato in presenza di casi di idrocele di grandi dimensioni e/o sintomatici. Tale operazione prevede l'anestesia generale o spinale, la pratica di un'incisione a livello scrotale o sul basso addome e il drenaggio, attraverso la suddetta incisione, del liquido anomalo presente nello scroto.

Tempo massimo stimato per l'intervento: 6 mesi dalla presa in carico del paziente

Orchidopessi

La correzione del criptorchidismo ha lo scopo di riportare i testicoli nella loro sede fisiologica, soprattutto per prevenire L'atrofia/ipotrofia testicolare e l'insorgenza di tumori del testicolo. La correzione del criptorchidismo è attualmente raccomandata entro il secondo anno di vita, meglio se entro l'anno e mezzo. L' orchidopessi è il trattamento ideale del criptorchidismo, essendo ormai la terapia farmacologica con gonadotropine considerata priva di evidenze di efficacia e ad alto rischio di recidiva. L'intervento chirurgico ha successo definitivo in più del 95% dei casi, con una bassa incidenza (1%) di complicanze [18].

Copia

REGIONE LAZIO

Tempo massimo stimato per l'intervento: 6 mesi dalla presa in carico del paziente

4.2.9.3 – Trattamenti specifici dei tumori testicolari

Il trattamento post-operatorio prevede varie scelte, che verranno valutate dall'oncologo sulla base della stadiazione di malattia.
Per i tumori di stadio I può essere proposta la surveillance attiva o il trattamento chemioterapico sulla base della compliance del paziente e della valutazione di alcuni fattori di rischio di recidiva quali la presenza di invasione diretta o stromale della rete testis e di invasione vascolare (linfatica e/o venosa). I pazienti con tali fattori di rischio hanno un rischio di recidiva a 5 anni compreso tra il 5 e il 30%. Altri fattori prognostici sfavorevoli identificati sono rappresentati dall'istotipo: il carcinoma embrionario e il tumore del sacco vitellino hanno prognosi peggiore [42].
Per i tumori con stadio superiore al II è in genere indicata la chemioterapia. Per il trattamento delle metastasi retroperitoneali è indicata la linfoadenectomia retroperitoneale o il trattamento radioterapico.

Sorveglianza attiva
Nei tumori di stadio I - soprattutto per i seminomi - oltre l'85% dei tumori non necessita di ulteriori trattamenti oltre la chirurgia. Il paziente può dunque essere inserito nel programma di *sorveglianza* attiva che consiste in uno stretto programma di follow-up con esami clinici sierici e strumentali a cadenza regolare [43,44].
In linea generale questa opzione va attentamente discussa con il paziente e richiede una garanzia di aderenza al programma.
La durata della *sorveglianza* dovrebbe essere di 5 anni per tutti i pazienti, con possibile estensione a 10 anni, e la cadenza degli esami richiesti differisce a seconda della patologia di base e del rischio di recidiva. La cadenza degli esami diagnostici e strumentali viene riportata nella tabella 5, della sezione follow-up e viene divista in seminomi e non seminomi stadio I [15].

Chemioterapia
La chemioterapia è indicata nei tumori testicolari avanzati o in progressione. Si tratta di un'opzione da proporre anche al paziente affetto da tumore testicolare stadio I.
I regimi chemioterapici più utilizzati sono:

- il carboplatino AUC7
- lo schema PEB (cisplatino, etoposide, bleomicina)

Tra i pazienti con seminoma stadio I, dovrebbero essere sottoposti a chemioterapia adiuvante solo quelli che presentino uno o due fattori di rischio e in questo caso la scelta terapeutica più validata è il carbopaltino AUC 7 (1 o 2 cicli) [45].
Per i pazienti con non-seminoma stadio I può essere utilizzato un ciclo con schema PEB, soprattutto per i pazienti ad alto rischio[46,47].
Per i tumori testicolari metastatici (a partire dallo stadio IIA/B) il trattamento di scelta utilizzato è rappresentato da PEB (2-3 o anche cicli) o da PE (2-4 cicli)[48].
Tempo massimo stimato per l'inizio della terapia: 1 settimana dalla visita oncologica

Radioterapia
Fino ad alcuni anni fa la radioterapia rappresentava il trattamento di prima scelta soprattutto per il seminoma che è molto radiosensibile. Tuttavia, attualmente non viene preferita alla chemioterapia per un aumentato

rischio di sviluppo di secondi tumori nel breve termine e un danno permanente della funzione testicolare residua.
La radioterapia (30 Gy) è indicata sulle stazioni linfonodali para-aortiche ed iliache omolaterali nel seminoma stadio IIA o stadio IIB con linfonodi < 3 cm[49].
Tempo massimo stimato per l'inizio della terapia: 1 settimana dalla visita oncologica

Linfadenectomia retroperitoneale (RPLMD)

La linfadenectomia retroperitoneale (RPLMD) consiste nella rimozione dei pacchetti linfonodali nel retroperitoneo situati in prossimità dell'aorta e della vena cava, dei reni e degli ureteri e posteriormente all'intestino. Ha finalità sia diagnostiche (mancata risposta a trattamento chemioterapico o radioterapico) che terapeutiche (rimozione delle masse linfonodali residue dopo una chemioterapia o controindicazione all'esecuzione di trattamento radioterapico o chemioterapico). Nel caso di malattia residua retroperitoneale dopo trattamenti chemio o radioterapici di prima linea rappresenta una valida opzione[50]. Il numero delle stazioni linfonodali da rimuovere dipende dal lato del tumore testicolare originario e dal riscontro radiologico preoperatorio. La principale potenziale complicanza a lungo termine legata a questo tipo di intervento è l'aneiaculazione. Questa condizione può verificarsi in caso di danno alle fibre nervose simpatiche che decorrono attorno ai linfonodi retroperitoneali stessi. L'incidenza di tale complicanza è legata alla necessaria estensione della linfoadenectomia, dettata dallo stadio della malattia.
Tempo massimo stimato per l'intervento: 3 settimane dall'invio all'urologo/chirurgo

4.2.10 - Follow-up clinico laboratoristico e strumentale

Follow-up dei tumori testicolari
Il follow-up dei tumori testicolari è finalizzato all'individuazione precoce della ricaduta di malattia, alla diagnosi di tumori sul testicolo controlaterale e di comorbidità legate alla malattia e ai trattamenti effettuati.
Il programma di follow-up rappresentato nella **Tabella 6** è una sintesi dell'esperienza clinica, della Consensus promossa da AIOM 2019[15], delle linee guida NCCN versione 2.2020[14] ed è in accordo con le linee guida EAU aggiornate al 2022 [17].
Le principali linee guida consigliano di eseguire un ecocolorDoppler testicolare sul testicolo residuo una volta all'anno[15] oppure non includono affatto il follow-up ecografico testicolare[14,17]. In base alla nostra esperienza noi raccomandiamo l'esecuzione di ecocolorDoppler testicolare del testicolo residuo ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni, poi ogni 6 mesi durante il 4 e il 5 anno e poi annualmente (fino a 10 anni). Le tempistiche di follow-up ecografico possono variare in base alle caratteristiche ecostrutturali basali del testicolo residuo – presenza di microcalcificazioni, disomogeneità diffusa, etc.
La valutazione clinica deve prevedere anche un controllo periodico della funzione gonadica, sia della spermatogenesi, ma soprattutto della steroidogenesi, al fine di impostare un eventuale trattamento sostitutivo in caso di ipogonadismo[51,52]. In caso di desiderio di paternità la fecondazione per via naturale andrebbe sconsigliata prima dei due anni dal termine delle chemioterapie o radioterapia per aumento del rischio teratogeno[53]. I controlli verranno eseguiti ogni 6-12 mesi in base alla singola situazione clinica.
Per il follow-up i pazienti avranno accesso mediante liste dedicate presso gli Ambulatori di Oncologia, i servizi di Ecografia Testicolare e di Radiologia.

REGIONE LAZIO

Tabella 6. FU a 5 anni per tumori testicolari divisi in stadio I (seminomi e non seminomi) e stadio >II.

	I anno	II anno	III anno	IV anno	IV anno
Seminoma I					
Visite cliniche e marcatori	2 volte	2 volte	2 volte	2 volte	2 volte
Ecocolordoppler testicolare	2-3 volte	2-3 volte	2-3 volte	2 volte	2 volte
TC addome/ RM addome	1 volta 2 volte (alto rischio)	1 volta 2 volte (alto rischio)	1 volta (solo pz alto rischio)	1 volta (solo pz alto rischio)	1 volta (solo pz alto rischio)
TC torace/ RX torace	-	-	-	-	-
Non-Seminoma I					
Visite cliniche e marcatori	3 volte	3 volte	3 volte	2 volte	2 volte
EcocolorDoppler testicolare	2-3 volte	2-3 volte	2-3 volte	2 volte	2 volte
TC addome/ RM addome	1 volta (basso rischio) 2 volte (rischio intermedio) 3 volte (alto rischio)	1 volta 2 volte (rischio intermedio/alto)	2 volte (rischio alto)	1 volta (rischio alto)	1 volta (rischio alto)
TC torace/ RX torace	1 volta (basso rischio) 2 volte (rischio intermedio) 3 volte (alto rischio)	1 volta (2 volte rischio intermedio/alto)	2 volte (rischio alto)	1 volta (rischio alto)	1 volta (rischio alto)
Seminoma e Non seminoma Stadi > II					
Visite cliniche e marcatori	2 volte (4 volte alto rischio)	2 volte (4 volte alto rischio)	2 volte	1-2 volte	1-2 volte
EcocolorDoppler testicolare	3-4 volte	3-4 volte	2 volte	2 volte	2 volte
TC addome/ RM addome	1-2 volte (2 volte alto rischio)	1-2 volte (2 volte alto rischio)	1-2 volte (2 volte alto rischio)	1-2 volte (2 volte alto rischio)	1-2 volte (2 volte alto rischio)
TC torace/ RX torace	1-2 volte (2 volte alto rischio)	1-2 volte (2 volte alto rischio)	1-2 volte (2 volte alto rischio)	1-2 volte (2 volte alto rischio)	1-2 volte (2 volte alto rischio)

Copia

Follow-up dell'ipogonadismo

Il paziente in trattamento con testosterone deve essere valutato a cadenza regolare per la valutazione della dose e della formulazione più appropriata con monitoraggio di testosterone totale, LH, emocromo con formula, PSA, AST, ALT per il rischio di poliglobulia, tossicità epatica ed ipertrofia prostatica.

Follow-up del testicolo ex-criptorchide

Il paziente ex-criptorchide ha un rischio aumentato di insorgenza di tumore del testicolo rispetto alla popolazione generale. Un controllo ecografico periodico è pertanto raccomandato come prevenzione. Si consiglia inoltre una valutazione della funzione gonadica con esami ormonali e spermiogramma.

REGIONE LAZIO

Follow-up del varicocele trattato chirurgicamente

Il paziente sottoposto a procedura chirurgica o di radiologia interventistica per varicocele deve eseguire un controllo periodico successivo per valutare eventuali recidive di patologia. Un assetto ormonale e dello spermiogramma è consigliato dopo la procedura ad almeno 6 mesi di distanza.

Casi selezionati che necessitano di solo follow-up

I pazienti affetti da varicocele o con trauma testicolare che non necessitano di chirurgia, sulla base della decisione clinica, possono essere sottoposti a solo follow-up. E' consigliata l'esecuzione di ecocolorDoppler testicolare, esami ormonali ed esame del liquido seminale a cadenza annuale.

4.2.11 Aspetti psicologici

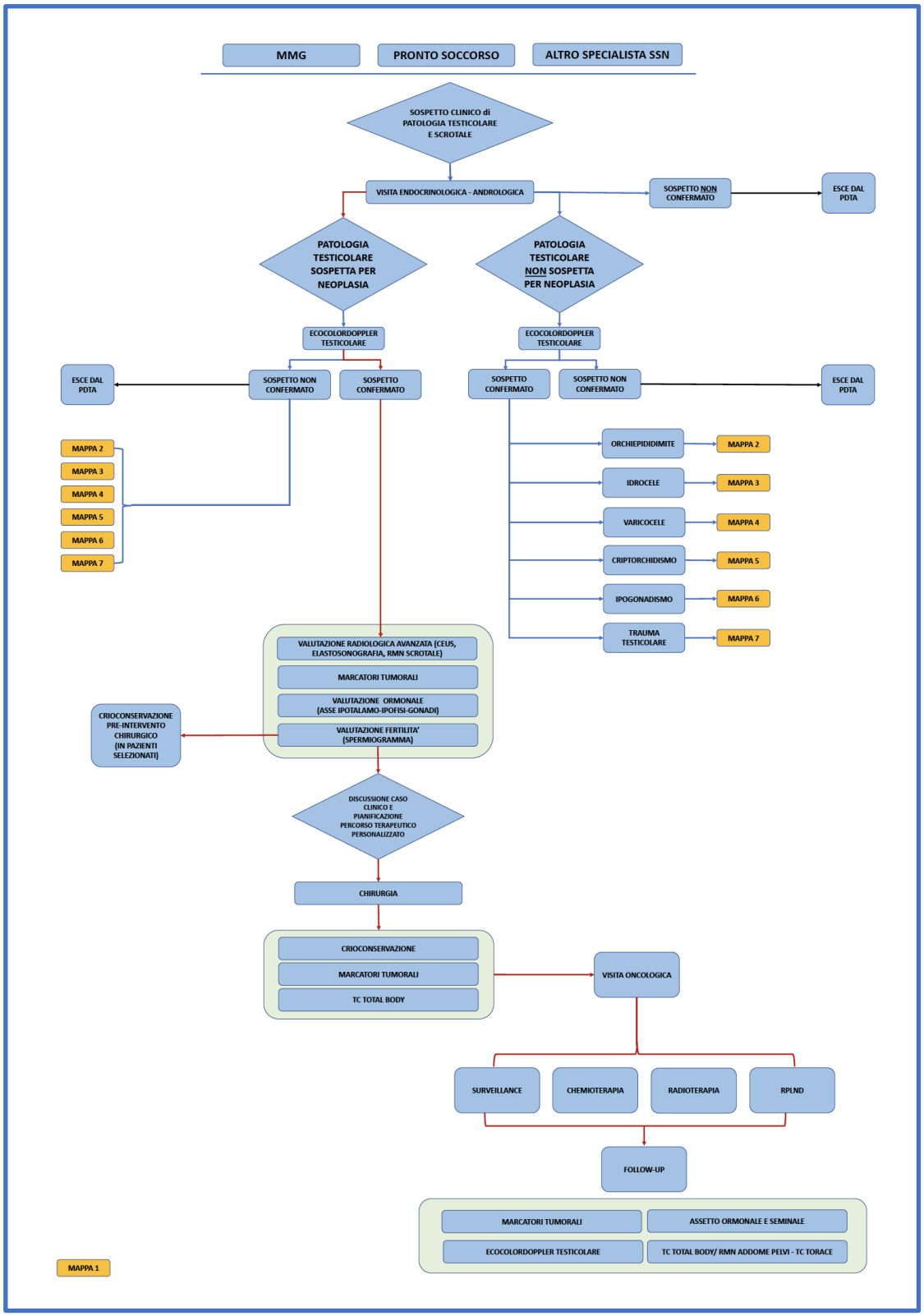
Nella presa in carico dei pazienti con patologia testicolare e dell'apparato genitale maschile è necessario poter contare su un'equipe multidisciplinare integrata, con una specifica competenza sul piano della comunicazione e della relazione medico-paziente, in quanto una compromissione dell'apparato riproduttivo tanto funzionale quanto estetica può incidere negativamente sulla salute psicologica del paziente andrologico.

La diagnosi di patologie gonadiche maschili è più frequente in giovane età e soprattutto in un periodo critico della vita (adolescenza ed età di transizione), in cui i giovani si apprestano a diventare indipendenti, a stabilire intime relazioni affettive anche nella prospettiva di creare una famiglia, ad esplorare a fondo la propria sessualità, a coltivare prospettive professionali, a formarsi una personale visione del mondo. Il desiderio di normalità è fortemente sentito in questi pazienti: la sofferenza psichica associata all'esperienza della malattia gonadica può assumere un aspetto rilevante nella vita e nelle relazioni di tutti i giorni, tanto da generare in taluni casi disturbi quali ansia e depressione, che richiedono un intervento psicologico [54]

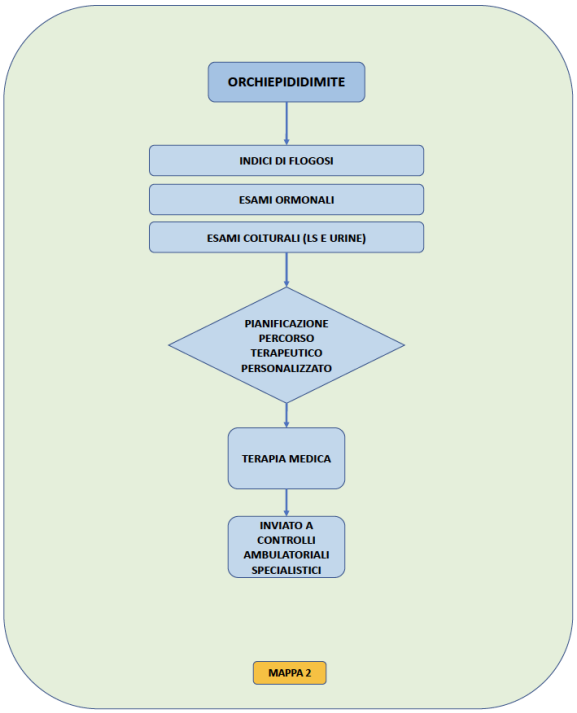
Un discorso a parte meritano i tumori testicolari. Il giovane paziente adulto affetto da tumore del testicolo ha un'aspettativa di vita uguale a quella della popolazione generale. L'obiettivo della cura del tumore oggi è anche quello di minimizzare le sequele della diagnosi e dei trattamenti. In alcuni pazienti, la diagnosi di tumore rappresenta una traumatica battuta d'arresto delle sfide esistenziali, tale da richiedere un intervento psicologico, sia esso di counselling, di supporto emotivo o di psicoterapia.

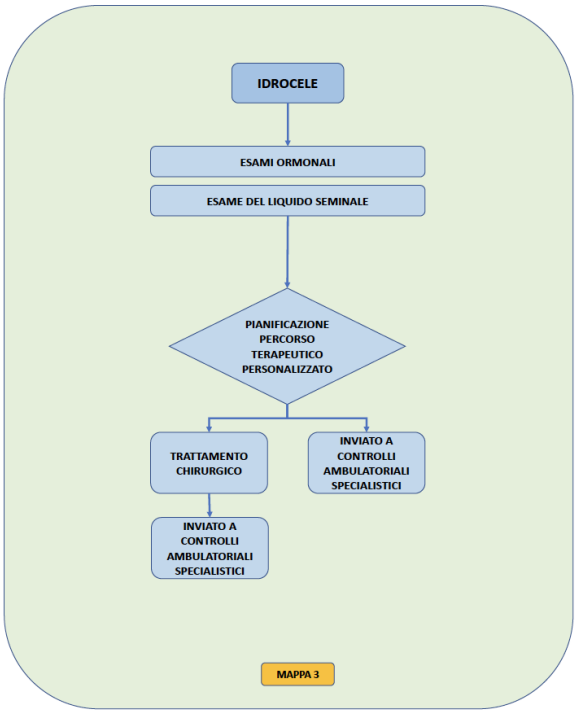
REGIONE LAZIO

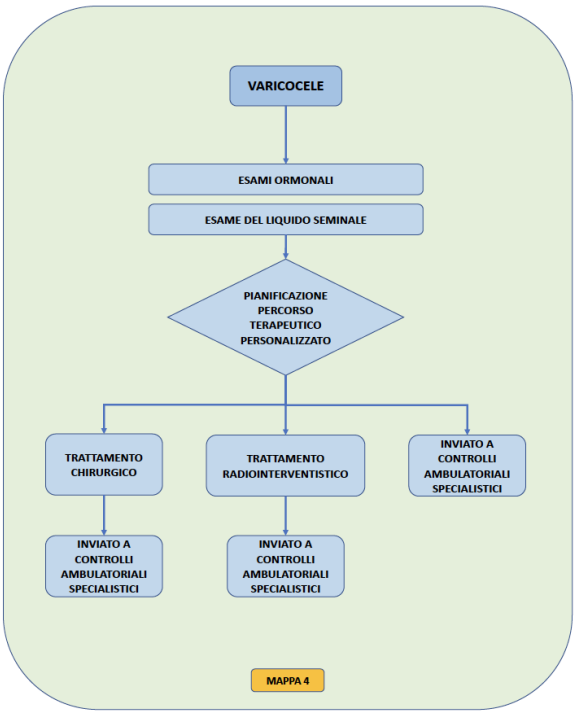
5.3 FLOW-CHART

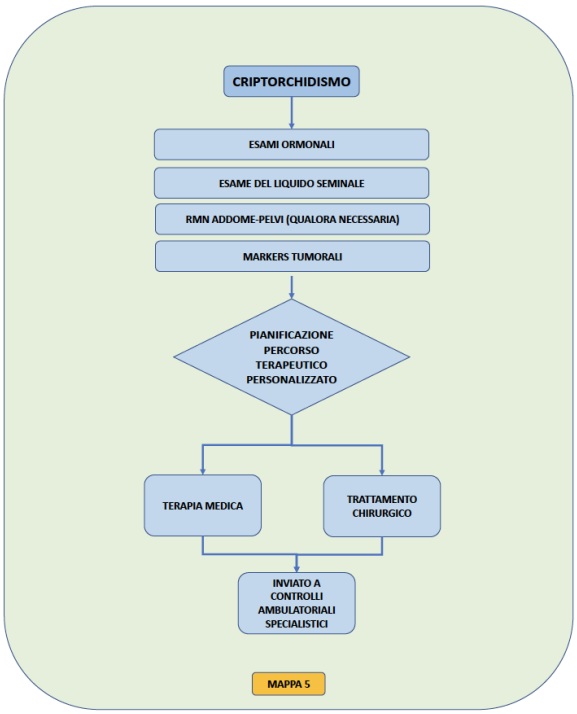


REGIONE LAZIO

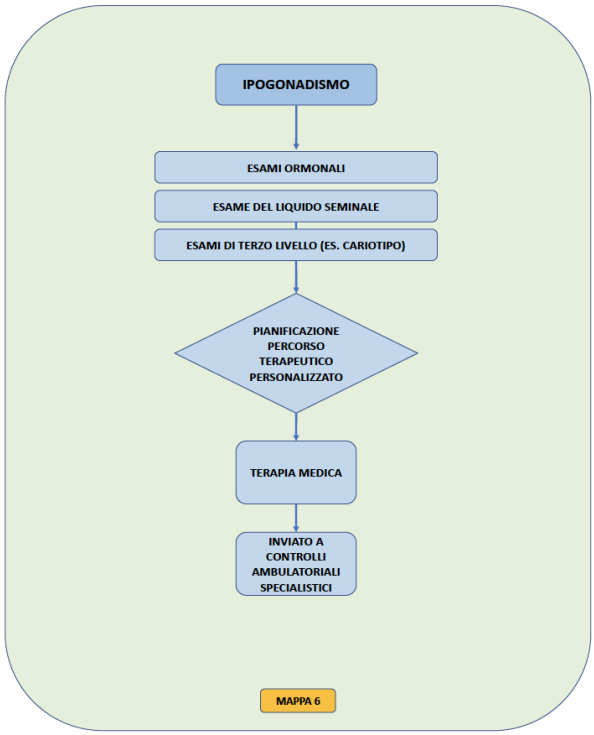


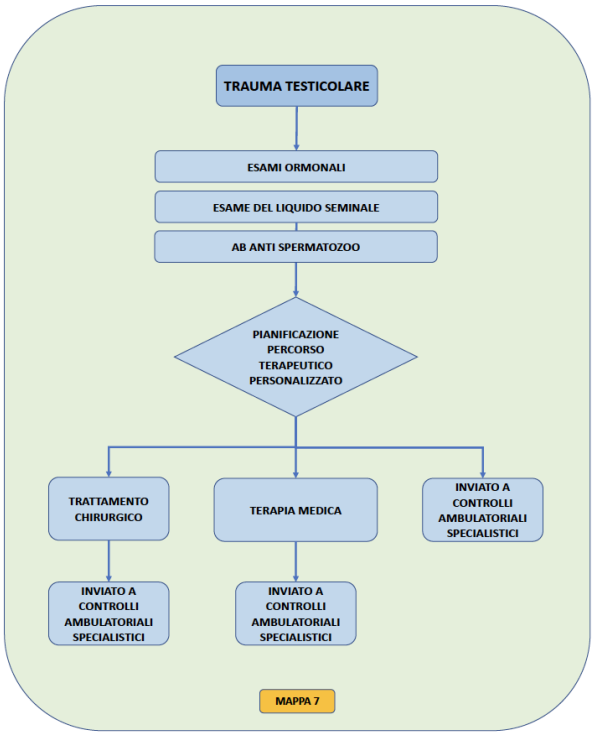






REGIONE LAZIO





REGIONE LAZIO

4.4. MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

	Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Andrologia	Patologia Clinica	Radiologia, Radiologia Testa Collo e Chirurgiche	Urologia e Chirurgia Generale	Oncologia B	Anatomia e Istologia Patologica B / Cardiovascolare	Radioterapia Oncologica	Medicina Nucleare (collaborazione con Strutture esterne)	Gruppo multidisciplinare
Valutazione Endocrinologica/ Andrologica	**R**								
EcocolorDoppler testicolare	**R**								
Prescrizione Esami	**R**								
Esecuzione Esami di Laboratorio	**R**	**R**							
Crioconservazione liquido seminale	**R**								
Valutazione Radiologica	**C**		**R**						
Decisione terapeutica									**R**
Trattamento Chirurgico	**C**			**R**					
Lettura esame istologico						**R**			
Trattamento chemioterapico	**C**				**R**				
Stadiazione radiologica	**C**		**R**		**C**			**R**	
RPLMD	**C**			**R**	**C**			**R**	
Radioterapia	**C**				**C**		**R**		

Copia

REGIONE LAZIO

R = responsabile, C = coinvolto

5. COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO

Nell'organizzazione del PDTA a livello aziendale, è opportuno coinvolgere, così come è stato fatto a livello regionale, le Associazioni di volontariato che rappresentano un interlocutore privilegiato già dalle fasi progettuali e organizzative degli interventi; il loro coinvolgimento, infatti, contribuisce a migliorare la qualità dei servizi sanitari. La partecipazione delle associazioni alla governance sanitaria può esprimersi attraverso l'attivismo civico volto a tutelare i diritti dei cittadini e promuoverne l'empowerment di comunità e/o un diretto coinvolgimento a tutti i livelli istituzionali e decisionali.
Le associazioni sono le prime ad intercettare i bisogni inespressi dei malati e favorire iniziative per rispondervi.
Nello specifico vengono riconosciute alle organizzazioni di volontariato un ruolo rilevante nelle attività di informazione, formazione, assistenza, supporto, valutazione della qualità delle strutture e dei percorsi, *advocacy* e azioni di *lobbing.*

6. I SISTEMI INFORMATIZZATI

Al fine di ottimizzare la gestione dei pazienti con tumore testicolare nota o sospetta sarà utilizzata una cartella elettronica condivisa in modo da evitare che si ripetano accertamenti già eseguiti o che le informazioni ottenute e raccolte nel primo livello debbano essere nuovamente trascritte in corso di visita presso il centro di secondo livello. Le immagini degli esami diagnostici alla diagnosi e durante il follow-up saranno archiviate in un server protetto e dedicato per la valutazione multidisciplinare.

6.1 FASCICOLO SANITARIO ELETTRONICO

I referti delle prestazioni erogate nel PDTA saranno inseriti nel fascicolo sanitario elettronico dell'utente (FSE), dalla visita di accesso alle prestazioni diagnostiche. Al momento attuale vengono inseriti nel FSE i referti degli esami di laboratori e delle tele visite effettuate attraverso SISMED. Anche a seguito degli interventi del PNRR sia a livello regionale che a livello nazionale il FSE è in continua evoluzione e sono in continua implementazione le tipologie di referti che potranno essere inseriti nello stesso.

REGIONE LAZIO

7. IL MONITORAGGIO DEL PDTA

7.1 INDICATORI

La corretta applicazione del PDTA verrà valutata sulla base di alcuni indicatori di processo. Si stima che almeno il 90% dei pazienti possa effettuare le seguenti procedure entro il tempo massimo stabilito:

1. Esecuzione visita andrologica/endocrinologica con ecocolorDoppler testicolare entro massimo 10 giorni per le patologie testicolari sospette per neoplasia, massimo 4 settimane per le patologie testicolari non sospette per neoplasia
2. Esecuzione esami diagnostici di secondo livello entro 4 settimane
3. Esecuzione esami diagnostici di secondo livello entro 12 settimane
4. Discussione multidisciplinare del caso: entro 3 settimane dalla presa in carico
5. Tempo di attesa massimo per ricovero in elezione per terapia chirurgica: 4 settimane dalla presa in carico per le patologie testicolari sospette per neoplasia, massimo 6 mesi per le patologie testicolari non sospette per neoplasia
6. Tempo di attesa massimo per esame istologico: 4 settimane dall'intervento.
7. Tempo di attesa per trattamenti specifici del tumore del testicolo: 2 settimane dalla diagnosi istologica di neoplasia; tempo di attesa per trattamenti di patologie testicolari non neoplastiche: 4 settimane
8. La crioconservazione del seme viene prenotata in urgenza prima della chirurgia/trattamenti neoadiuvanti sulla base del programma diagnostico-terapeutico del paziente.

8. DIFFUSIONE DEL PDTA

E' prevista una strategia di diffusione che prevede incontri per conferire importanza, condivisione e visibilità al processo di cambiamento/innovazione introdotto dal PDTA sia all'interno delle strutture sanitarie coinvolte sia all'esterno. La diffusione alle strutture coinvolte, agli operatori, ai pazienti, associazioni e ad altri stakeholder avverrà attraverso modalità di comunicazione con i canali tradizionali e con modalità diverse (sito web, piani formativi, incontri ad hoc) che prevedono anche "interventi di informazione e di educazione alla salute" rivolte alla popolazione, ai pazienti, loro associazioni e famigliari, in modo tale che il paziente sia informato sulle opportunità offerte dal PDTA.

Il presente documento deve essere disponibile:

- in forma cartacea nei reparti di degenza, negli ambulatori e presso la Direzione Sanitaria.
- In formato elettronico sul sito aziendale nella sezione Qualità e Risk Management

Il documento originale deve essere conservato ed archiviato dall'Ufficio Qualità e Risk Management.

Sarà cura dei centri coinvolti diffondere in formato cartaceo ed elettronico il presente Documento.

9. GLOSSARIO ED ABBREVIAZIONI

AFP: alfa-feto proteina

Beta-hCG: subunità beta della gonadotropina corionica umana

REGIONE LAZIO

CEUS: contrast enhancement ultrasound
DAI: dipartimenti assistenziali integrati
GCT: germ cell tumor (tumori a cellule germinali)
LDH: lattato deidrogenasi
LVI: invasione angiolinfatica
PDTA: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PEB: cisplatino, etoposide, bleomicina
RM: risonanza magnetica
RPLMD: linfoadenectomia retroperitoneale

10. BIBLIOGRAFIA

1. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur Urol.* 2021;80(5):603-620.
2. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):547-564.
3. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715-1744.
4. Park JS, Kim J, Elghiaty A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(37):e12390.
5. Gurney JK, Florio AA, Znaor A, et al. International Trends in the Incidence of Testicular Cancer: Lessons from 35 Years and 41 Countries. *Eur Urol.* 2019;76(5):615-623.
6. Znaor A, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, et al. Testicular cancer incidence predictions in Europe 2010-2035: A rising burden despite population ageing. *Int J Cancer.* 2020;147(3):820-828.
7. Rajpert-De Meyts E. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update.* 2006;12(3):303-323.
8. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, et al. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev.* 2016;96(1):55-97.
9. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105.
10. Dieckmann KP, Frey U, Lock G. Contemporary diagnostic work-up of testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol.* 2013;10(12):703-712.
11. Isidori AM, Pozza C, Gianfrilli D, et al. Differential diagnosis of nonpalpable testicular lesions: qualitative and quantitative contrast-enhanced US of benign and malignant testicular tumors. *Radiology.* 2014;273(2):606-618.
12. Manganaro L, Saldari M, Pozza C, et al. Dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging in the characterisation of small, non-palpable solid testicular tumours. *Eur Radiol.* 2018;28(2):554-564.
13. Murray MJ, Huddart RA, Coleman N. The present and future of serum diagnostic tests for testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol.* 2016;13(12):715-725.

14. Gilligan T, Lin DW, Aggarwal R, et al. Testicular Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(12):1529-1554.
15. Banna GL, Nicolai N, Palmieri G, et al. Recommendations for surveillance and follow-up of men with testicular germ cell tumors: a multidisciplinary consensus conference by the Italian Germ cell cancer Group and the Associazione Italiana di Oncologia Medica. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;137:154-164.
16. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol.* 2015;68(6):1054-1068.
17. M.P. Laguna; P. Albers FA, C. Bokemeyer, J.L. Boormans, D. di Nardo, S. Fischer, K. Fizazi, H. Gremmels, R. Leão,D. Nicol, N. Nicolai, J. Oldenburg, T. Tandstad Guidelines Associates: J. Mayor de Castro, C.D. Fankhauser, F. Janisch, T. Muilwijk; Y. Jain; R. Shepherd. EAU Guidelines. 2022.
18. Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol.* 2014;192(2):337-345.
19. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, et al. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(10):839-846.
20. van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JD. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2006;42(7):820-826.
21. Djaladat H, Burner E, Parikh PM, Beroukhim Kay D, Hays K. The Association Between Testis Cancer and Semen Abnormalities Before Orchiectomy: A Systematic Review. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2014;3(4):153-159.
22. Sonne SB, Kristensen DM, Novotny GW, et al. Testicular dysgenesis syndrome and the origin of carcinoma in situ testis. *Int J Androl.* 2008;31(2):275-287.
23. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3388-3404.
24. Ferraro S, Trevisiol C, Gion M, Panteghini M. Human Chorionic Gonadotropin Assays for Testicular Tumors: Closing the Gap between Clinical and Laboratory Practice. *Clin Chem.* 2018;64(2):270-278.
25. Salem M, Gilligan T. Serum tumor markers and their utilization in the management of germ-cell tumors in adult males. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(1):1-4.
26. Barlow LJ, Badalato GM, McKiernan JM. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors. *Nat Rev Urol.* 2010;7(11):610-617.
27. Pozza C, Gianfrilli D, Fattorini G, et al. Diagnostic value of qualitative and strain ratio elastography in the differential diagnosis of non-palpable testicular lesions. *Andrology.* 2016;4(6):1193-1203.
28. Manganaro L, Vinci V, Pozza C, et al. A prospective study on contrast-enhanced magnetic resonance imaging of testicular lesions: distinctive features of Leydig cell tumours. *Eur Radiol.* 2015;25(12):3586-3595.
29. Leibovitch L, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol.* 1995;154(5):1759-1763.
30. Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM, Srigley JR, Members of the IIiDUPG. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in testicular tumors: report from the

International Society of Urological Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(8):e50-59.

31. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology.* 2017;70(3):335-346.
32. Verrill C, Yilmaz A, Srigley JR, et al. Reporting and Staging of Testicular Germ Cell Tumors: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(6):e22-e32.
33. Brimo F SJ, Ryan CJ, et al. Testis. In: Amin MB ES, Greene F, eds, ed. *AJCC Cancer Staging Manual - American Joint Committee on Cancer.* Springer; 2016.
34. Brydoy M, Fossa SD, Klepp O, et al. Paternity and testicular function among testicular cancer survivors treated with two to four cycles of cisplatin-based chemotherapy. *Eur Urol.* 2010;58(1):134-140.
35. Gandini L, Sgro P, Lombardo F, et al. Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. *Hum Reprod.* 2006;21(11):2882-2889.
36. Martinez F. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Hum Reprod.* 2017;32(9):1802-1811.
37. James D. Brierley MKG, Christian Wittekind. *The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition.* Wiley; 2016.
38. Scandura G, Verrill C, Protheroe A, et al. Incidentally detected testicular lesions <10 mm in diameter: can orchidectomy be avoided? *BJU Int.* 2018;121(4):575-582.
39. Bieniek JM, Juvet T, Margolis M, Grober ED, Lo KC, Jarvi KA. Prevalence and Management of Incidental Small Testicular Masses Discovered on Ultrasonographic Evaluation of Male Infertility. *J Urol.* 2018;199(2):481-486.
40. Jones RH, Vasey PA. Part I: testicular cancer--management of early disease. *Lancet Oncol.* 2003;4(12):730-737.
41. Robinson R, Tait CD, Clarke NW, Ramani VA. Is it safe to insert a testicular prosthesis at the time of radical orchidectomy for testis cancer: an audit of 904 men undergoing radical orchidectomy. *BJU Int.* 2016;117(2):249-252.
42. Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(22):4448-4452.
43. Hamilton RJ, Nayan M, Anson-Cartwright L, et al. Treatment of Relapse of Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors on Surveillance. *J Clin Oncol.* 2019;37(22):1919-1926.
44. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol.* 2014;66(6):1172-1178.
45. Fischer S, Tandstad T, Wheater M, et al. Outcome of Men With Relapse After Adjuvant Carboplatin for Clinical Stage I Seminoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(2):194-200.
46. Westermann DH, Schefer H, Thalmann GN, Karamitopoulou-Diamantis E, Fey MF, Studer UE. Long-term followup results of 1 cycle of adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol.* 2008;179(1):163-166.
47. Tandstad T, Stahl O, Hakansson U, et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2167-2172.
48. Glaser SM, Vargo JA, Balasubramani GK, Beriwal S. Stage II Testicular Seminoma: Patterns of Care and Survival by Treatment Strategy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016;28(8):513-521.

49. Hallemeier CL, Pisansky TM, Davis BJ, Choo R. Long-term outcomes of radiotherapy for stage II testicular seminoma--the Mayo Clinic experience. *Urol Oncol.* 2013;31(8):1832-1838.
50. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(35):5597-5602.
51. Ku JY, Park NC, Jeon TG, Park HJ. Semen Analysis in Cancer Patients Referred for Sperm Cryopreservation before Chemotherapy over a 15-Year Period in Korea. *World J Mens Health.* 2015;33(1):8-13.
52. Sabanegh ES, Jr., Ragheb AM. Male fertility after cancer. *Urology.* 2009;73(2):225-231.
53. Tempest HG, Ko E, Chan P, Robaire B, Rademaker A, Martin RH. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Hum Reprod.* 2008;23(2):251-258.
54. Darabos K, Hoyt MA. Cancer-Related Worry and Physical Well-Being in the Context of Perceived Stress in Young Adults with Testicular Cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2017;6(2):363-366.

Copia

REGIONE LAZIO

Allegato 5

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE (PDTA) PATOLOGIE ENDOCRINE DELL'OVAIO E DELL'APPARATO GENITALE FEMMINILE.

REV. APRILE 2023

Redattori: Andrea M. Isidori, Vincenzo Toscano, Marco Cappa, Maria Teresa Fonte, Maria Grazia Tarsitano, Giulio Nati, Lina Delle Monache, Andrea Lenzi.

Revisori del documento: Massimo Annicchiarico, Monica Foniciello, Guendalina Durante, Michelangelo Bartolo, Silvia Scalmana, Sergio Ribaldi.

REGIONE LAZIO

SOMMARIO

1. PREMESSA E SCOPO 3
1.1 I criteri per la scelta del problema di salute 3
A. CLASSIFICAZIONE 3
1.2 LA VALUTAZIONE DEL BISOGNO ASSISTENZIALE 6
2. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI 7
2.1 I Centri e le Strutture coinvolte 7
3. RIFERIMENTI NORMATIVI 10
4. EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO 11
5. LE MODALITÀ OPERATIVE DEL PDTA 12
5.1 I CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE 12
5.2 DESCRIZIONE DEL PERCORSO 12
5.2.2– Valutazione endocrinologica 13
5.2.3– Valutazione ginecologica 17
5.2.4– Valutazione radiologica 17
5.2.5– Valutazione psicologica e psichiatrica/neuropsichiatrica infantile 17
5.2.7– Valutazione dermatologica 18
5.2.8– Valutazione genetica 18
5.2.9 – Valutazione multidisciplinare 18
5.2.10 – Terapia 19
5.3 – FLOW-CHART 22
5.4 – MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ 23
6. COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO 23
7. I SISTEMI INFORMATIZZATI 24
7.1 Fascicolo Sanitario elettronico 24
8. IL MONITORAGGIO DEL PDTA 24
8.1 Indicatori 24
9 DIFFUSIONE del pdta 24
10. GLOSSARIO E ACRONIMI 25

Copia

REGIONE LAZIO

1. PREMESSA E SCOPO

1.1 I CRITERI PER LA SCELTA DEL PROBLEMA DI SALUTE

Le alterazioni endocrine della funzione ovarica e dell'apparato genitale femminile sono estremamente frequenti e possono avere varie cause e caratteristiche molto differenti, per cui un approccio olistico è determinante per inquadrare la causa e la patologia e suggerire il percorso diagnostico e terapeutico più appropriato. Durante la vita riproduttiva la maggior parte delle donne presenta uno o più episodi di anomalie del ciclo mestruale che possono riguardare la frequenza, la durata e l'entità. Le alterazioni della frequenza dei flussi mestruali si riscontrano in circa il 15-20% della popolazione femminile in età fertile e nel 70-80 % delle adolescenti nei primi due anni di età ginecologica. L'amenorrea, al di fuori del periodo di gravidanza ed allattamento, è spesso espressione di uno stato patologico da studiare e trattare rapidamente, anche se dovuto a cause funzionali. Un intervento precoce può avere un significativo impatto positivo sulla qualità della vita, morbilità, mortalità e costi sanitari. Il razionale di costituire percorsi dedicati per le patologie endocrine dell'ovaio e dell'apparato femminile è quello di fornire alle donne l'opportunità di affrontare la problematica sotto tutti gli aspetti, con un focus sul miglioramento della qualità della vita delle pazienti.

A. CLASSIFICAZIONE

Secondo l'ultima **classificazione FIGO** (International Federation of Gynecology and Obstetric) del 2018 una frequenza fisiologica dei cicli mestruali dovrebbe essere compresa fra 24 e 38 giorni, mentre si parla di:

a) **amenorrea** in caso di scomparsa del ciclo per almeno 4 mesi in donna precedentemente mestruata o che abbia comunque avuto un menarca spontaneo (**amenorrea secondaria**) o assenza di menarca dopo l'età di 15/16 anni con sviluppo dei caratteri sessuali secondari o dopo l'età di 13 anni in assenza di sviluppo dei caratteri sessuali (**amenorrea primaria**);

b) cicli infrequenti o **oligomenorrea**, in caso di cicli > 38 giorni;

c) cicli frequenti o **polimenorrea**, in caso di cicli < 24 giorni.

Le anomalie mestruali con **cicli anovulatori** sono tra le più comuni problematiche nell'ambito delle patologie endocrine dell'ovaio e della riproduzione, si possono manifestare sia con amenorrea che con oligomenorrea, e possono essere causa di infertilità.

La **classificazione WHO che** ci permette di differenziare le cause di **anovularietà cronica** sulla base del valore plasmatico delle gonadotropine (FSH, LH) e dei livelli di estrogeni (17 β estradiolo), si può suddividere in quattro classi ed è presentata in tabella 1.

Copia

REGIONE LAZIO

Tabella 1			
Classificazione WHO	**Descrizione**	**Eziologia**	**Patologie**
Classe I	Ipogonadismo ipogonadotropo	- Difetti organici e funzionali della regione ipotalamo-ipofisaria	- Sindrome di Kallman e altre forme di ipogonadismo ipogonadotropo congenito - Amenorrea funzionale ipotalamica - Ritardo costituzionale di crescita e pubertà - Neoformazioni o alterazioni del sistema nervoso centrale o altre anomalie di sviluppo della regione ipotalamo ipofisaria che esitano in deficit di una o più tropine ipofisarie
Classe II	Gonadotropine ed estrogeni nella norma	- Eccesso di androgeni con alterato feed-back - Difetti anatomici utero-vaginali.	- PCOS - Iperplasia surrenalica congenita - Sindrome di Cushing - Neoplasie androgeno secernenti - Sindrome da insensibilità agli androgeni - Acromegalia - Sindrome di Rokitansky - Sindrome di Asherman
Classe III	Ipogonadismo Ipergonadotropo	- Insufficienza Ovarica prematura	- Disgenesia gonadica (Sindrome di Turner e varianti) - POI idiopatica - POI acquisita (chemioterapia, radioterapia, autoimmune)
Classe IV	Associata ad Iperprolattinemia	- Organica, funzionale, iatrogena	- Prolattinoma - Alterazioni della regione ipotalamo-ipofisaria con compressione del peduncolo -Altre cause di iperprolattinemia

Classe I

Le anomalie di classe I sono dovute a difetti organici o funzionali dell'asse ipotalamo-ipofisi.

I difetti organici che possono compromettere la secrezione del GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) e possono essere, a loro volta, sia acquisiti che congeniti. Tra le forme acquisite vi sono tumori (benigni o maligni), processi infiammatori/infettivi, traumatici o vascolari a livello della regione ipotalamica-ipofisaria. Tra le cause congenite di ipogonadismo ipogonadotropo ci sono forme isolate associate a difetti di secrezione o d'azione del GnRH con alterazioni variabili di sviluppo puberale. Tra queste, la più nota è la **sindrome di Kallman**, associata a mutazione del gene KAL1 e ipo/anosmia. Nell'ultimo decennio sono stati scoperti nuovi determinanti genetici di ipogonadismo ipogonadotropo con mutazioni di geni implicati nello sviluppo, nella migrazione o nell'attivazione dei neuroni GnRH secernenti, nella sintesi o secrezione del GnRH o nella mediazione dell'azione del GnRH a livello ipofisario.

L'amenorrea funzionale ipotalamica (Functional Hypothalamic Amenorrhea, FHA) è una forma di anovulazione cronica non associata a una causa organica identificabile ma spesso correlata a stress, perdita di peso, esercizio fisico eccessivo o a una combinazione di questi fattori. È sempre una diagnosi di esclusione. Per la gestione delle ragazze affette da FHA è necessario un team multidisciplinare che comprenda endocrinologo, pediatra, ginecologo, dietologo e psichiatra/psicoterapeuta. Tra le complicanze mediche si annoverano principalmente la perdita di massa ossea e l'infertilità, la cui gestione è ancora fonte di dibattito nella comunità scientifica.

Classe II

In questa categoria che comprende le amenorree normogonadotrope sono incluse le **amenorree da alterato feedback dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, con iperandrogenismo** in cui le

gonadotropine sono in genere comprese nel range di normalità ed è presente un'alterazione del rapporto LH/FSH.
Tra le cause più frequenti in età fertile vi è la **Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS)** che viene diagnosticata sulla base dei criteri di Rotterdam in presenza di almeno due delle seguenti condizioni:
- eccesso di androgeni (iperandrogenismo clinico o biochimico);
- disfunzione ovulatoria (oligomenorrea o amenorrea);
- aspetto ecografico policistico delle ovaie.

La diagnosi di PCOS può essere effettuata dopo aver escluso altri disordini endocrini, tra cui tireopatie, l'iperprolattinemia e l'iperplasia surrenalica congenita da deficit di 21-idrossilasi.
In alcuni casi particolari, se sussiste il sospetto clinico, devono essere escluse anche l'acromegalia e la sindrome di Cushing.
La PCOS è strettamente legata ad alterazioni metaboliche come obesità, insulino-resistenza e diabete di tipo 2 con importanti ricadute sulla salute e sul benessere della donna. La maggior parte delle pazienti accede in ambito specialistico per oligomenorrea/amenorrea o per la presenza di acne/irsutismo.
Nel caso in cui la paziente acceda per un problema di fertilità, dopo aver effettuato tutte le adeguate valutazioni (anche di coppia), viene programmato il percorso adeguato. In entrambe le condizioni è necessario *in primis* promuovere le modifiche dello stile di vita, al fine di contrastare l'insulino-resistenza e le conseguenze metaboliche che da essa derivano.
Per la gestione delle donne affette da PCOS è necessario un team multidisciplinare che comprenda endocrinologo, pediatra, ginecologo, dietologo e dermatologo.
In questa seconda classe sono inoltre incluse le amenorree normogonadotrope che possono essere dovute a difetti anatomici utero-vaginali. Le forme primarie riguardano malformazioni genitali congenite, il cui prototipo è la sindrome di **Rokitanski-Mayer-Kuster-Hauser**, caratterizzata da mancanza della vagina e marcata ipoplasia uterina. Le forme secondarie riguardano anomalie anatomiche acquisite, come ad esempio **la sindrome di Asherman**, caratterizzata da aderenze intrauterine secondarie a procedure chirurgiche (in particolare post-abortive) o ad infezioni (in particolare la tubercolosi, peraltro ormai rara). Per queste pazienti è necessario l'invio a visita specialistica ginecologica.

Classe III

In questa classe rientrano le anovulazioni croniche causate da un difetto primitivamente ovarico. Queste possono essere a loro volta distinte in: forme congenite/genetiche (amenorree primarie) o forme acquisite (amenorree secondarie).
Le **forme primarie** sono legate a cromosomopatie (come la Sindrome di Turner - 45 XO) o mutazioni genetiche (come nella Sindrome di Morris, sindrome di Swyer, sindrome di Savage).
Le **forme secondarie** sono in genere legate a processi neoplastici, infettivi/flogistici, iatrogeni, autoimmuni, ma anche idiopatici che agiscono a livello ovarico.
Si parla di **insufficienza ovarica precoce** (POI dall'inglese Premature Ovarian Insufficiency o POF Premature Ovarian Failure) quando vi è un periodo di amenorrea di almeno 4 mesi in una donna di età inferiore ai 40 anni con un valore di ormone follicolo-stimolante (FSH) > 25 U/L in due dosaggi consecutivi effettuati almeno ad un mese di distanza. La rilevanza di questa patologia è aumentata

negli ultimi decenni sia per il progressivo allungamento dell'aspettativa di vita, che prolunga la durata della ridotta esposizione agli estrogeni e le relative conseguenze, che per l'età del primo concepimento, che avviene in età sempre più adulta. Dal momento che la fertilità femminile tende a decrescere già 20 anni prima della menopausa, le donne con POI/POF hanno generalmente molte difficoltà a concepire.
Le forme familiari di POI/POF non sono rare, considerando che si tratta di un difetto di fertilità. In alcune casistiche, una precoce età alla menopausa nella madre o nelle altre familiari è riportata fino al 30% circa dei casi.

Disturbi della peri e post-menopausa

La menopausa fisiologica si colloca tra i 45 e i 55 anni di età ed è definita anticipata quando si manifesta tra i 40 e i 45 anni di età, quest'ultima condizione va ad interessare fino al 10 % delle donne. Per menopausa si intende l'ultimo flusso mestruale fisiologico della vita biologica femminile: la diagnosi è retrospettiva poiché sono necessari 12 mesi di assenza di flusso mestruale per poter stabilire con certezza tale data. Per peri-menopausa si intende il periodo che immediatamente precede o segue il momento della menopausa. La frequenza e l'intensità delle manifestazioni cliniche possono variare ampiamente in base al periodo menopausale. Inizialmente la carenza estrogenica può causare **sintomi neurovegetativi** come vampate (sintomo riportato dal 70-80% delle donne in questa fase), disturbi del sonno, disturbi dell'umore e della sfera sessuale. In una seconda fase si possono riscontrare atrofia dei tessuti a livello di cute e annessi e si può avere il coinvolgimento dell'apparato genitale e urinario in quanto la carenza estrogenica a tale livello provoca la cosiddetta **sindrome genito-urinaria.** Tra le manifestazioni a livello vaginale si può rilevare un assottigliamento della mucosa vaginale che diviene più sensibile ai traumatismi, secchezza, prurito e irritazione, aumento PH e conseguente maggior rischio di infezioni; a livello urinario si ha atrofia e irritazione vescicale, ipersensibilità delle terminazioni nervose al passaggio di urina (disuria, pollachiuria con urinocolture negative). Tutto questo contribuisce alla riduzione della libido. Si avranno poi le complicanze associate alle infezioni urinarie ricorrenti. In una fase tardiva andranno considerate le complicanze a lungo termine dovute al calo del tono estrogenico (osteoporosi e aumento del rischio cardiovascolare).

Anovulazione da iperprolattinemia

L'iperprolattinemia è il più comune disordine ipofisario associato con l'anovulazione ed è presente in oltre il 50% di donne che si presentano con oligo/amenorrea, galattorrea e infertilità. L'iperprolattinemia può essere **funzionale** o può presentarsi nel contesto di un adenoma ipofisario che può determinare direttamente l'aumentata produzione dell'ormone (**prolattinoma**) o in modo indiretto (ad esempio per altri tumori della regione ipotalamo-ipofisaria che comprimono il peduncolo ipofisario o per cause iatrogene) per perdita del fisiologico controllo dopaminergico inibitorio sulla prolattina.

1.2 LA VALUTAZIONE DEL BISOGNO ASSISTENZIALE

Le principali Linee Guida Internazionali e Consensus sulla diagnosi e terapia dei disturbi e patologie endocrine dell'ovaio e dell'apparato genitale femminile mettono in luce come **una gestione multidisciplinare** di queste pazienti sia fondamentale, non potendo identificare un singolo specialista

come unica figura di riferimento per la paziente. Per le sue specifiche competenze, l'endocrinologo può però rappresentare il gestore dell'iter diagnostico e terapeutico. L'iter diagnostico delle patologie endocrine dell'ovaio e dell'apparato genitale femminile necessita di molteplici procedure diagnostiche, biochimiche e radiologiche e un'attenta valutazione da parte di specialisti con esperienza in tale campo. Inoltre, la sequenza con cui tali accertamenti dovrebbero essere eseguiti è rilevante per poter ridurre le procedure non necessarie e i costi ad esse associate, evitando di ritardare il completamento dell'iter.

Questo PDTA si prefigge pertanto lo scopo da una parte di facilitare ed abbreviare l'iter diagnostico delle pazienti con patologie endocrine dell'ovaio e dell'apparato genitale femminile note o sospette riducendo i tempi di attesa per le singole prestazioni attraverso la creazione di slot dedicati con prenotazione diretta e la formazione di percorsi assistenziali dedicati. Inoltre, le varie opzioni terapeutiche per ogni singola paziente verranno discusse collegialmente in un'unica riunione multidisciplinare rendendo più rapida la definizione dell'iter terapeutico.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI

2.1 I CENTRI E LE STRUTTURE COINVOLTE

Il PDTA riguarda i centri coinvolti nella gestione delle patologie endocrine dell'ovaio e dell'apparato genitale femminile, fornendo appositi percorsi all'interno delle proprie strutture che comprendano prestazioni riservate alle pazienti, in agende dedicate. Ogni centro è in grado di fornire alla paziente, direttamente o mediante la creazione di reti sempre ad accesso diretto, tutti gli accertamenti diagnostici e le possibilità terapeutiche che potrebbero rendersi necessarie.

Sono coinvolte nell'erogazione del PDTA tutte le strutture specialistiche afferenti alla Rete endocrino regionale della Regione Lazio (documento G02813 del 17/03/2020 "Rete endocrino-metabolica nella Regione Lazio") in forma integrata con la medicina di territorio ed i servizi della prevenzione [Medico di Medicina generale (MMG), Distretti Sanitari, Case della Salute, Dipartimento di Prevenzione].

La Determinazione G02813 del 13.3.2020, riporta i criteri con i quali sono stati individuati i centri *Spoke* e *Hub*. In figura sono presenti le afferenze territoriali:

REGIONE LAZIO

Afferenze territoriali Rete Patologia sistema genitale femminile

ASL	HUB
Roma 1	A.O.U. P.A.GEMELLI
Roma 4	
Roma 1	A.O.U. PUI
Roma 2	
Roma 2	A.O. S.GIOVANNI ADD.
Roma 1	A.O. S.GIOVANNI CALIBITA
Roma 2	IRCSS I.F.O
Roma 3	
Latina	
Roma 5	A.O. S.ANDREA
Viterbo	
Rieti	
Roma 2	CAMPUS BIOMEDICO
Frosinone	
Roma 3	A.O. SAN CAMILLO - FORLANINI
Roma 6	

Riguardo il PDTA per i soggetti con età 0-14 anni, l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù viene identificato come unico Hub regionale.

REGIONE LAZIO

Destinatari del PDTA: tutte le pazienti affette da patologia endocrina dell'ovaio e dell'apparato genitale femminile nota (diagnosi posta presso altro centro) o sospetta sulla base del contesto clinico o del riscontro di alterazioni ormonali o strumentali.

2.2 IL RUOLO DELLA TELEMEDICINA

Tra gli strumenti previsti nel PDTA, un ruolo di rilievo è svolto dai servizi di telemedicina

In accordo con le ultime "Linee Guida per i Servizi di Telemedicina – Requisiti funzionali e livelli di servizio" emanate dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Innovazione Tecnologica e la Transizione Digitale" (00658527 28/98/2022 DGSISS-MDS) e dal documento di programmazione regionale DGR n-643 del 26 luglio 2022), si individuano i seguenti servizi di telemedicina che possono essere integrati nei percorsi assistenziali dei PDTA:

- Televisita di controllo - comunicazione asincrona, con questionari che i pazienti potranno compilare, e sincrona, attraverso *videocall* tra il paziente e lo specialista o con il MMG/PLS;
- Teleconsulto Medico - richiesta di consulenza con modello *Hub-Spoke* tra medici;
- Teleconsulenza medico sanitaria - richiesta di teleconsulto a professioni sanitarie;
- Telemonitoraggio - il controllo, per pazienti selezionati, dei parametri vitali e clinici nel tempo con l'ausilio di *medical device* utilizzati dai pazienti stessi;
- Teleassitenza - servizi di telemedicina con il coinvolgimento attivo delle professioni sanitarie.

Per realizzare dei servizi di telemedicina, la Regione Lazio promuove l'uso dei propri applicativi:

- TELEADVICE per la teleconsulenza medica e la teleconsulenza medico sanitaria;
- LazioADVICE per il telemonitoraggio
- SISMED per le televisite.

Il servizio di Teleassistenza potrà utilizzare in modo diverso tutte le piattaforme citate.
Tali applicativi regionali sono in corso di continuo aggiornamento e saranno sempre più adattabili e customizzabili alle diverse esigenze cliniche ed organizzative anche dei percorsi dei PDTA. Come riportato nel DGR 643, ogni Azienda/Asl potrà individuare altre soluzioni tecnologiche che però dovranno, obbligatoriamente, dialogare con la piattaforma regionale ed osservare tutte le normative di interoperabilità, sicurezza e *privacy*, indicate nelle linee guida emanate da Agenas con particolare riguardo alle "indicazioni metodologiche per la perimetrazione delle proposte di PPP per la piattaforma nazionale di Telemedicina".
Nel servizio di telemonitoraggio si potranno anche inserire nuovi *medical device* per il controllo di particolari parametri vitali. A tal proposito si rimanda al documento "Definizione delle linee guida regionali per l'acquisto dei Device – COT" del 21/11/2022 che definisce i requisiti tecnici minimi d'interoperabilità tra i Device e le piattaforme digitali di telemedicina nazionali e regionali, (Determina G16240 del 24/11/2022).

REGIONE LAZIO

A seconda del modello organizzativo del PDTA potranno essere inseriti anche altri servizi di telemedicina quali la teleriabilitazione, la telerefertazione, ecc.
Il MMG/PLS ha la possibilità di interagire con i servizi di telemedicina accedendo ai servizi citati, visionando i referti dei teleconsulti o delle televisite e realizzando anche prestazioni di televisita con i propri assistiti come indicato nelle ultime linee guida sulla telemedicina.

2.3 PROFESSIONISTI COINVOLTI

Medico di medicina generale.

I centri che si occupano di neoplasie della regione ipotalamo-ipofisaria devono avere dei gruppi multidisciplinari dedicati, che comprendano molteplici medici specialisti tra cui:

- Endocrinologi
- Pediatri
- Neurochirurghi
- Neuroradiologi
- Radioterapisti
- Oftalmologi
- Oncologi
- Chirurghi maxillo-facciali/Otorinolaringoiatri
- Genetisti
- infermieri professionali e *case manager*

Copia

3. RIFERIMENTI NORMATIVI

- Piano Nazionale della Cronicità. Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016
- Delibera di Giunta Regionale n. 626 del 30 ottobre 2018 “Programma di miglioramento e riqualificazione (art. l, comma 385 e ss. Legge 11 dicembre 2016 n. 232) Intervento 2.1 Telemedicina nelle Reti Ospedaliere dell'Emergenza. Attivazione della piattaforma "ADVICE" per il teleconsulto fra centri "Hub" e "Spoke" delle Reti dell'Emergenza, Tempo-dipendenti e delle Malattie Infettive.”
- Regione Lazio, Direzione Salute ed integrazione sociosanitaria Determinazione 17 marzo 2020, n. G02813” Adozione del documento avente ad oggetto "Rete endocrino-metabolica nella Regione Lazio".
- Decreto del Commissario ad Acta 25 giugno 2020, n. U00081 “Piano di riorganizzazione, riqualificazione e sviluppo del Servizio Sanitario Regionale 2019-2021”. (Bollettino Ufficiale della Regione Lazio 30 giugno 2020 - N. 82)

REGIONE LAZIO

- Decreto del Commissario ad Acta 22 luglio 2020, n. U00103 “Attivazione servizi di telemedicina in ambito specialistico e territoriale. Aggiornamento del Catalogo Unico Regionale (CUR).”
- Regione Lazio, Direzione Salute ed integrazione sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione, Determinazione 18 dicembre 2020, n. G15691. Linee di indirizzo per la stesura dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali - PDTA nella cronicità. 07/01/2021 - Bollettino Ufficiale della Regione Lazio - n. 2.
- Deliberazione di Giunta regionale n. 643 del 26.7.2022 “Approvazione del documento "Linee Guida generali di programmazione degli interventi di riordino territoriale della Regione Lazio in applicazione delle attività previste dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza e dal Decreto ministeriale 23 maggio 2022, n.77"

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO

[1] L.M. Caronia, C. Martin, C.K. Welt, G.P. Sykiotis, R. Quinton, A. Thambundit, M. Avbelj, S. Dhruvakumar, L. Plummer, V.A. Hughes, S.B. Seminara, P.A. Boepple, Y. Sidis, W.F. Crowley, Jr., K.A. Martin, J.E. Hall, N. Pitteloud, A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea, The New England journal of medicine 364(3) (2011) 215-25.
[2] M. Dhont, WHO-classification of anovulation: background, evidence and problems, International Congress Series, Volume 1279, (2005) 3-9.
[3] A.J. Duleba, A. Dokras, Is PCOS an inflammatory process?, Fertility and sterility 97(1) (2012) 7-12.
[4] C.M. Gordon, K.E. Ackerman, S.L. Berga, J.R. Kaplan, G. Mastorakos, M. Misra, M.H. Murad, N.F. Santoro, M.P. Warren, Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Journal of clinical endocrinology and metabolism 102(5) (2017) 1413-1439.
[5] J. Harrington, M.R. Palmert, Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests, The Journal of clinical endocrinology and metabolism 97(9) (2012) 3056-67.
[6] S.B. Mayer, W.S. Evans, J.E. Nestler, Polycystic ovary syndrome and insulin: our understanding in the past, present and future, Women's health (London, England) 11(2) (2015) 137-49.
[7] B. Meczekalski, A. Podfigurna-Stopa, R. Smolarczyk, K. Katulski, A.R. Genazzani, Kallmann syndrome in women: from genes to diagnosis and treatment, Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology 29(4) (2013) 296-300.
[8] S. Melmed, F.F. Casanueva, A.R. Hoffman, D.L. Kleinberg, V.M. Montori, J.A. Schlechte, J.A. Wass, Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline, The Journal of clinical endocrinology and metabolism 96(2) (2011) 273-88.
[9] M.G. Munro, H.O.D. Critchley, I.S. Fraser, The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions, International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 143(3) (2018) 393-408.
[10] L. Persani, R. Rossetti, C. Cacciatore, Genes involved in human premature ovarian failure, Journal of molecular endocrinology 45(5) (2010) 257-79.

[11] A.L.L. Rocha, L.C. Faria, T.C.M. Guimarães, G.V. Moreira, A.L. Cândido, C.A. Couto, F.M. Reis, Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis, Journal of endocrinological investigation 40(12) (2017) 1279-1288.
[12] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome, Fertility and sterility 81(1) (2004) 19-25.
[13] SIM. Raccomandazioni della società

Italiana della Menopausa. Menopausa e terapia ormonale sostitutiva 2017
[14] H.J. Teede, M.L. Misso, M.F. Costello, A. Dokras, J. Laven, L. Moran, T. Piltonen, R.J. Norman, Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, Fertility and sterility 110(3) (2018) 364-379.
[15] L. Webber, M. Davies, R. Anderson, J. Bartlett, D. Braat, B. Cartwright, R. Cifkova, S. de Muinck Keizer-Schrama, E. Hogervorst, F. Janse, L. Liao, V. Vlaisavljevic, C. Zillikens, N. Vermeulen, ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency, Human reproduction (Oxford, England) 31(5) (2016) 926-37.

5. LE MODALITÀ OPERATIVE DEL PDTA

5.1 I CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Criteri di inclusione: pazienti con patologia endocrina dell'ovaio e dell'apparato genitale femminile nota (diagnosi posta presso altro centro), o sospetta (Tabella 1)

5.2 DESCRIZIONE DEL PERCORSO

L'acceso al PDTA del paziente, potrà avvenire attraverso la prescrizione, da parte delle seguenti figure professionali:

- Medico di Medicina Generale (MMG),
- Medico specialista ambulatoriale o ospedaliero,
- Medico di pronto soccorso.

della prestazione, in modalità dematerializzata:

- prima visita endocrinologica (codice CUR 89.7_18), in classe di priorità Breve o Differibile e la prestazione tracciante (DTOVA_1), quesito diagnostico: sospetta patologia endocrina dell'ovaio e dell'apparato genitale femminile

La presenza di un referto di esame diagnostico sospetto per neoplasia maligna rende la visita non differibile e i pazienti dovrebbero essere visitati dallo specialista preferibilmente entro 10 giorni.

La visita sarà prenotabile su agende dedicate, prenotabili da call center regionale (069939), le quali conterranno la prestazione tracciante DTOVA_1.

REGIONE LAZIO

Tutte le successive prestazioni previste nel PDTA dovranno essere prescritte, in modalità dematerializzata, dallo specialista, gestite dal *case manager* e prenotate su agende di continuità interne, visibili e non prenotabili da *call center* regionale.

Tutte le prescrizioni previste nel PDTA, ad eccezione degli esami di laboratorio, dovranno contenere la prestazione tracciante DTOVA_1.

Il *case manager* farà da collegamento e supporto al paziente per le attività amministrative collegate alla patologia (es. rilascio esenzione, etc).

5.2.2– Valutazione endocrinologica

Tutte le pazienti con patologie endocrina dell'ovaio e dell'apparato genitale femminile nota o sospetta devono essere valutate mediante visita endocrinologica. Durante la valutazione devono essere effettuati un'attenta anamnesi ed esame obiettivo, finalizzati a valutare i seguenti elementi: anamnesi familiare, caratteristiche dei cicli mestruali, data del menarca e dell'ultima mestruazione, abitudini di vita (introito calorico, consuetudini dietetiche, entità dell'attività fisica e sportiva, fumo e uso di sostanze voluttuarie), variazioni recenti del peso corporeo, terapie farmacologiche pregresse o in corso, patologie pregresse e/o concomitanti, precedenti trattamenti (in particolare radio o chemioterapie, utilizzo di ormoni), sintomi da ridotta produzione estrogenica, concomitanza di disfunzioni psicologiche e stress emotivi intercorrenti, eventuale età della menopausa. Nelle pazienti con amenorrea primaria o disturbi puberali è particolarmente importante la valutazione dei parametri auxologici, la presenza ed epoca di comparsa dei segni di sviluppo puberale, eventuale presenza di malattie genetiche in altri membri della famiglia e storia puberale nei membri della famiglia. L'esame obiettivo generale valuterà la presenza di segni clinici di estrogenizzazione, iperandrogenismo, iperprolattinemia o altri disordini specifici.
La scelta delle indagini di laboratorio e strumentali è condizionata dall'orientamento preliminare che deriva dai dati anamnestici e dall'esame clinico e dalla presenza di un'amenorrea primaria o secondaria. In linea generale, è utile considerare una semplice batteria di esami di primo livello (tabella 2).

Tabella 2
Esami di primo livello per la diagnosi dei disturbi dell'anovulaorietà
βHCG (90.27.5)
FSH (90.23.3)
LH (90.32.3)
17 β estradiolo (90.19.2)
TSH (90.42.1)
Prolattina (90.38.2)

Solo in base ai risultati degli esami di primo livello, integrati dalla valutazione clinica, si procederà agli esami di secondo e/o terzo livello (tabella 3).

REGIONE LAZIO

In casi selezionati, in relazione a determinanti di vulnerabilità che possano influenzare il rischio di aggravamento di malattia, può essere indicata l'esecuzione di un day hospital diagnostico per la tutela della fragilità della paziente.

Tabella 3	
Esami di secondo e terzo livello per la diagnosi dei disturbi dell'anovulatorietà	**Sospetto clinico**
Esame del cariotipo (91.31.2)	Disgenesia gonadica (Sindrome di Turner) Sindrome da insensibilità agli androgeni
Testosterone totale, DHEAS, Δ4androstenedione, 17 OH progesterone (90.41.3, 90.17.2, 90.17.3, 90.01.2)	PCOS Neoplasia secernente androgeni Sindrome da insensibilità agli androgeni
Rx mano per studio età ossea (88.23)	Ritardo costituzionale di crescita e pubertà
ACTH (90.15.2), Cortisolo (90.15.3)	Insufficienza surrenalica centrale associata a ipogonadismo ipogonadotropo
GH (90.35.1), IGF1	Deficit di GH associato a ipogonadismo ipogonadotropo Acromegalia
Dosaggio seriato della prolattina con ago cannula inserita ai tempi 0-15-30 (90.38.2 x 3 determinazioni)	Iperprolattinemia
RMN encefalo senza e con mdc (88.91.2), RMN ipofisi con e senza mezzo di contrasto (88.91.3)	Neoformazioni o alterazioni del sistema nervoso centrale o altre anomalie di sviluppo della regione ipotalamo ipofisaria Iperprolattinemia
Ft3 (90.43.3), Ft4 (90.42.3), Ab anti tireoperossidasi (90.51.4), Ab antitireoglobulina (90.54.4) ed ecografia tiroidea (88.71.4)	Disordini tiroidei Ipotiroidismo centrale associato a ipogonadismo ipogonadotropo
Cortisolo libero Urinario (90.15.3_4)/Test di soppressione con desametasone (90.15.3)/Cortisolo salivare notturno (90.15.3_5)	Sindrome di Cushing
ACTH test per 17OH-Progesterone ai tempi 0, 30' e 60' (90.35.2)	Iperplasia surrenalica congenita
OGTT per glicemia e insulinemia (3-5 determinazioni) (90.26.5_0, 90.28.5_3)	Insulino-resistenza associata a PCOS
RMN/TC addome o pelvi (88.95.1, 88.95.2, 88.95.5, 88.01.2, 88.01.3, 87.71.1_5)	Neoplasie androgeno secernenti (surrenaliche o ovariche) Cause anatomiche di amenorrea
Isteroscopia diagnostica (68.12.1_0)	Sindrome di Asherman Cause anatomiche di amenorrea
Anticorpi anti-ovaio (90.53.1), anti-surrene (90.54.3)	POI autoimmune
Mutazioni gene FMR1 (91.36.5/ 91.30.2)	Sindrome dell'X Fragile

Amenorree primarie

Normale sviluppo puberale

Nel caso di amenorrea primaria con normale sviluppo dei caratteri sessuali secondari e con livelli plasmatici di FSH (90.23.3) e LH (90.32.3), la visita ginecologica (89.26_2) e l'ecografia pelvica (88.75.2) ci permettono di escludere difetti anatomici come malformazioni vaginali e uterine presenti nella Sindrome di Rokitanski. Quest'ultima condizione deve essere tuttavia differenziata dalla sindrome da insensibilità agli androgeni in cui si riscontra vagina a fondo cieco mentre l'utero è assente. Nella sindrome da insensibilità agli androgeni l'esame del cariotipo (91.31.2) mostra la presenza di un corredo cromosomico 46, XY e i livelli plasmatici di testosterone totale (90.41.3) sono aumentati rispetto ai valori di riferimento per il sesso femminile.

Assenza di segni di sviluppo puberale

La valutazione diagnostica dell'amenorrea primaria andrebbe iniziata quando nelle bambine di età superiore ai 13 anni sono assenti i segni di sviluppo puberale. Dopo un'accurata raccolta anamnestica e l'esame obiettivo si procederà alla determinazione delle concentrazioni plasmatiche di FSH

REGIONE LAZIO

(90.23.3), LH (90.32.3), 17 β estradiolo (90.19.2) e agli altri esami di primo livello (tabella 2), la scelta delle indagini di secondo livello da eseguire sarà differente in base alle nozioni emerse dalle indagini dalla storia clinica, dall'esame obiettivo e dalle indagini di primo livello.

- **se gonadotropine elevate:** sarà opportuno procedere all'esecuzione dell'esame del cariotipo (91.31.2) al fine di escludere la causa più frequente di disgenesia gonadica ovvero la Sindrome di Turner (45 X0 o altri mosaicismi). In caso di cariotipo normale vanno escluse altre cause di insufficienza ovarica. L'ecografia pelvica (88.75.2) mostra ovaie fibrose nella sindrome di Turner e varianti. Si veda il prossimo paragrafo sulle amenorree secondarie (pagina 13).
- **se gonadotropine ridotte:** si deve ipotizzare un deficit funzionale o organico dell'asse ipotalamo-ipofisario. Differenziare l'ipogonadismo ipogonadotropo congenito dalle forme transitorie di ritardo costituzionale di crescita e pubertà (RCCP), che rappresentano una variante fisiologica in cui lo sviluppo puberale viene raggiunto più lentamente rispetto alla norma, rimane ad oggi una sfida diagnostica complessa a causa della parziale sovrapposizione dei risultati diagnostici. Occorre una valutazione auxologica specialistica per valutare la velocità di crescita e la determinazione dell'età ossea mediante RX del carpo (88.23_4/5) per procedere nella diagnostica differenziale tra le due condizioni. Se l'età ossea è ritardata di almeno 2 anni rispetto all'età cronologica ma in accordo con la crescita staturale la diagnosi più probabile è il RCCP. Anche il riscontro di ovaie multifollicolari all'ecografia pelvica (88.75.2) indica l'imminente inizio della stimolazione gonadotropinica puberale e ci orienta verso il RCCP. La risposta al GnRH test (99.24.1; 90.32.4) nelle due condizioni è variabile e in alcuni casi potrebbe essere sovrapponibile nei due gruppi. Quando il test non ci permette di dirimere i dubbi diagnostici si prosegue con il follow-up clinico.

Nel caso di sospetto deficit ipofisario multiplo andrà eseguita una valutazione basale delle altre tropine ipofisarie per escludere un ipopituitarismo multiplo [GH (90.35.1), IGF1, ACTH (90.15.2), Cortisolo (90.15.3)]. Qualora si riscontrasse la carenza di altri ormoni ipofisari, ai fini di escludere la presenza di neoformazioni o alterazioni del sistema nervoso centrale o anomalie della regione ipotalamo ipofisaria, si procederà ad eseguire RMN encefalo (88.91.2) e RMN ipofisi (88.91.4) con mezzo di contrasto. La valutazione della funzionalità renale attraverso il dosaggio della creatinina è necessaria prima della somministrazione del mezzo di contrasto (90.16.3).

Amenorree secondarie.

Nelle pazienti con amenorrea secondaria è innanzitutto necessario escludere una gravidanza attraverso il dosaggio della β-HCG (90.27.5).

Se agli esami di primo livello si evidenzia un'alterazione del TSH (90.42.1) andranno eseguiti accertamenti specifici di secondo livello, come Ft3 (90.43.3), Ft4 (90.42.3), Ab anti-Tireoperossidasi (90.51.4), Ab anti-Tireoglobulina (90.54.4) ed ecografia tiroidea (88.71.4).

In caso di livelli di prolattina elevati e di sintomi clinici indicativi di prolattinoma si potrà procedere al dosaggio seriato della prolattina (90.38.2) con ago cannula inserita ai tempi 0-15-30 minuti (ed eventualmente ad accertamenti specifici (RMN ipofisi 88.91.3).

Una volta eseguiti gli esami di primo livello può essere utile servirsi della somministrazione di farmaci a scopo diagnostico, come strumento per verificare il livello a cui si è interrotta la sequenza di eventi necessari per la mestruazione: la comparsa della perdita mestruale dopo somministrazione di solo progestinico (**MAP TEST**) testimonia che l'estrogenizzazione è adeguata e che il problema

REGIONE LAZIO

risiede in un deficit di progesterone da mancata ovulazione, come è tipico della sindrome dell'ovaio policistico. Nelle pazienti con amenorrea secondaria, dunque:

1) se il MAP test è positivo (comparsa di flusso mestruale nei 10 giorni successivi ad interruzione del progestinico) possiamo parlare di oligo-amenorrea normo-iperestrogenica.

Si procede quindi ad eseguire:

- ecografia pelvica (88.75.2) per valutazione della morfologia ovarica. Nella PCOS l'esame ecografico può mostrare la presenza di ovaie con almeno 12 follicoli di 2-9 mm e/o volume ovarico > 10 ml. Utilizzando sonde endovaginali che includono gli 8 MHz, per la diagnosi di ovaio policistico si può utilizzare un cut-off maggiore con un numero di follicoli per ovaio ≥20, escludendo la presenza di corpi lutei, cisti o follicoli dominanti. Inoltre, l'ecografia non deve essere utilizzata per la diagnosi di PCOS in pazienti con un'età ginecologica <8 anni dopo il menarca, a causa dell'elevata incidenza di ovaie multifollicolari in questa fase della vita;
- dosaggio degli androgeni DHEAS (90.17.2), Δ4-androstenedione (90.17.3), testosterone totale (90.41.3) e 17-OH progesterone (90.01.2_0);
- valutazione clinica per escludere Sindrome di Cushing, acromegalia ed eventuale richiesta di esami specifici per la diagnosi: Cortisolo libero Urinario (90.15.3_4), Test di soppressione con desametasone (90.15.3), Cortisolo salivare notturno (90.15.3_5), GH (90.35.1), IGF1.

a) Livelli di testosterone totale> 5 nmol/L oppure DHEAS>700 mg/dL o una rapida comparsa di segni associati a virilizzazione, sono altamente suggestivi di una neoplasia secernente androgeni ovarica o surrenalica per cui deve essere richiesta una RMN / TC dell'addome o pelvi (88.95.1, 88.95.2, 88.95.5, 88.01.3, 87.71.1_5).

b) Se presente un aumento del 17OH progesterone (90.01.2) si pone il sospetto di iperplasia surrenalica congenita per cui deve essere richiesto un ACTH test per 17OHP (ai tempi 0,30', 60') (99.24.1; 90.35.2).

c) Se esclusione di altre cause e presenza di almeno 2 criteri di Rotterdam su 3 (anovularietà, morfologia ovarica di PCOS, iperandrogenismo clinico e/o biochimico) è possibile la diagnosi di PCOS; nelle pazienti con PCOS, un OGTT per glicemia e insulinemia (3-5 determinazioni) (90.26.5_0, 90.28.5_3) viene richiesto per escludere un quadro di insulino-resistenza.

2) se il MAP test è negativo (mancanza di sanguinamento mestruale nei 10 giorni successivi ad interruzione del progestinico) i pone diagnosi di oligo-amenorree ipo-estrogeniche che possono essere suddivise sulla base dei livelli plasmatici di FSH (90.23.3) e LH (90.32.3)

- **se gonadotropine normali**: eseguire ecografia pelvica (88.75.2-8876) ed eventualmente isteroscopia diagnostica (68.12.1_0-68.12) per escludere cause uterine (come la sindrome di Asherman);
- **se gonadotropine elevate**: valori di FSH superiori a 25 mU/ml in pazienti che non mostrano sanguinamento dopo MAP test sono indicativi di POI. Dopo la conferma dell'aumento dell'FSH in almeno due determinazioni successive si eseguirà il dosaggio dell'AMH, i cui livelli sono correlati al numero dei follicoli antrali, e un'ecografia pelvica (88.75.2) per la valutazione riserva ovarica.

Si procede dunque ad analisi del cariotipo (91.31.2).

a) se cariotipo anormale: si richiede **consulenza genetica** (89.7_48-89.01)

b) se cariotipo normale: insufficienza ovarica prematura da cause autoimmuni, genetiche non cromosomiche, iatrogene, idiopatiche. Una forma genetica di cui si raccomanda lo screening tramite analisi molecolare è la ricerca della pre-mutazione del gene FMR1 (91.36.5/91.30.2), mentre in caso

Copia

di sospetto di patologia autoimmune possono essere richiesti anticorpi anti-ovaio (90.53.1) e anti-surrene (90.54.3)
- se gonadotropine ridotte: difetti organici o funzionali dell'asse ipotalamo –ipofisi. In base a segni clinici e storia anamnestica si può valutare se effettuare una RMN encefalo (88.91.2) e RMN ipofisi (88.91.43;8891) con mezzo di contrasto. o procedere con la diagnosi di amenorrea ipotalamica funzionale. Si veda paragrafo amenorree primarie pagina 12.
Tempo massimo stimato per la presa in carico: 8 settimane
Tempo massimo stimato per l'esecuzione degli esami di secondo e terzo livello: 4 settimane

5.2.3– Valutazione ginecologica

Il ginecologo riveste un ruolo fondamentale nella diagnostica e nella gestione terapeutica delle pazienti affette da patologie endocrine dell'ovaio e dell'apparato genitale femminile. L'esame obiettivo associato agli esami strumentali *in primis* e l'approccio chirurgico successivamente sono tappe essenziali del percorso. Nelle pazienti con materiale derivato dal cromosoma Y, siano esse affette da sindrome di Turner o da insensibilità agli androgeni, è indicata la gonadectomia profilattica (655). Inoltre, la valutazione ginecologica (89.01_23; 89.01_78) è utile nell'affrontare la problematica della preservazione della fertilità e nell'inserimento in un eventuale percorso di procreazione medicalmente assistita.

5.2.4– Valutazione radiologica (89.01_46, 89.01_91)

Tutte le pazienti con oligo-amenorrea devono essere sottoposte ad un'ecografia pelvica (88.75.2) per la valutazione della morfologia ovarica e uterina. Nel sospetto di obliterazione parziale o totale da patologia uterina si può richiedere un'isteroscopia diagnostica (68.12.1_0). La risonanza magnetica nucleare (RMN pelvica 88.95.5) può essere utilizzata per evidenziare eventuali caratteristiche patologiche legate a cisti o neoplasie ovariche. Nei casi di iperandrogenismo a sospetto tumore secernente androgeni deve essere effettuato un imaging addominale specifico, come l'RMN addome (88.95.1) con studio surrenalico o TC dei surreni senza e con mezzo di contrasto (87.71.1_5). Le pazienti con oligo-amenorrea e gonadotropine ridotte e sospetto di patologia della regione sellare dovrebbero essere sottoposte ad una risonanza magnetica dell'encefalo e della sella turcica con somministrazione di mezzo di contrasto. La valutazione della funzionalità renale è necessaria prima della somministrazione di mezzo di contrasto (90.16.3).

5.2.5– Valutazione psichiatrica/neuropsichiatrica infantile (34.12.1_0, 89.01_106/89.01.33, 89.01_84)

I disordini dell'ovaio e dell'apparato genitale femminile possono essere associati a determinate caratteristiche fisiche/estetiche quali irsutismo o ritenzione idrica e questo può favorire un atteggiamento critico verso il proprio corpo che può essere alla base di un disturbo del comportamento alimentare (DCA). Allo stesso tempo i DCA si manifestano spesso con oligo-amenorrea. Inoltre, in tutte le fasce di età i disturbi del ciclo spesso si associano ad un calo della libido e alcune donne in menopausa possono vivere la fine del ciclo come la fine biologica della propria vita sessuale e questo delle volte è favorito dalla presenza, per esempio, di sintomi genito-urinari. Laddove opportuno, lo specialista procederà a completare la valutazione con la somministrazione di test psicometrici (94.08.3-940).

REGIONE LAZIO

5.2.6– Valutazione nutrizionale

In casi selezionati di oligo-amenorrea è fondamentale una valutazione dello stato nutrizionale (89.01_62, 89.01_109). In particolar modo, le donne con PCOS possono andare incontro con maggiore frequenza a sovrappeso e obesità (soprattutto centrale), ridotta tolleranza al glucosio, insulino-resistenza, diabete mellito tipo 2 e dislipidemia mista. Gli interventi prevedono modifiche dello stile di vita, prescrizione di dietoterapie ed eventuali terapie farmacologiche con controlli periodici dallo specialista. Inoltre, la valutazione dello stato nutrizionale è fondamentale nelle pazienti con oligo-amenorrea e sospetto disturbo del comportamento alimentare.

5.2.7– Valutazione dermatologica

Una valutazione dermatologica (89.01_16, 89.01_75) può essere richiesta nelle pazienti con PCOS con segni clinici quali acne, irsutismo e alopecia androgenetica.

5.2.8– Valutazione genetica

E' indicato richiedere una visita genetica di controllo (89.01_54, 89.01_96) nei casi clinicamente suggestivi per storia familiare, esordio precoce, presenza di neoplasie multiple o quando il quadro istologico possa far deporre per una forma che necessiti di specifici test genetici.

5.2.9 – Valutazione multidisciplinare

I centri che si occupano di disturbi endocrini dell'ovaio e del sistema geniale femminile devono avere dei gruppi multidisciplinari dedicati, che si riuniscano con cadenza fissa, almeno mensile, e che comprendano molteplici specialisti tra cui:

- Endocrinologi
- Ginecologi
- Pediatri
- Radiologi
- Psicologi e Psichiatri
- Specialisti in Scienza dell'alimentazione
- Genetisti
- Dermatologi

Ove possibile, partecipano alle riunioni, che possono essere effettuate anche mediante l'utilizzo dei servizi di telemedicina, anche i medici in formazione specialistica e il personale infermieristico dedicato.

Le riunioni potranno anche essere svolte utilizzando i servizi previsti dalla telemedicina.

Nel corso della riunione:

- Si svolge la discussione dei casi clinici e la pianificazione del percorso terapeutico personalizzato per la paziente;
- Si programmano gli accertamenti e gli interventi terapeutici successivi.

La seduta si conclude con la compilazione di un **verbale** che deve contenere le seguenti informazioni:

- Dati anagrafici, anamnestici e clinici del paziente;

- Referti degli esami effettuati;
- Decisioni prese circa le strategie diagnostiche e terapeutiche specificando l'eventuale inserimento in trials clinici o deroga alle linee guida qualora ritenuta necessaria;
- Nominativi del personale coinvolto nella riunione.

Il verbale viene quindi sottoscritto dai referenti presenti alla riunione multidisciplinare e viene inserito nella cartella clinica diventandone, quindi, parte integrante. Tutte le fasi assistenziali successive alla riunione multidisciplinare (visite, intervento chirurgico, ecc.) sono seguite e documentate mediante aggiornamento continuo del verbale.
Tempo massimo stimato: 16 settimane dalla presa in carico del paziente

5.2.10 – Terapia

5.2.10.1 Terapia per patologie da deficit ipotalamo-ipofisario (classe I)

Ipogonadismo ipogonadotropo congenito

La terapia nell'ipogonadismo ipogonadotropo congenito cambia in base alla fascia di età della paziente. Nel periodo prepuberale l'obiettivo terapeutico sarà l'induzione di pubertà. Per indurre la pubertà inizialmente si somministrerà estradiolo trans-dermico o orale a basse dosi con aumento graduale fino al dosaggio di E2 transdermico di 50 mcg/die in 24-36 mesi, quando verrà aggiunto il progestinico. La terapia ormonale sostitutiva (TOS) è necessaria successivamente per mantenere il completo benessere psico-fisico e per evitare le complicanze legate all'ipo-estrogenismo. Nell'eventualità di un desiderio di gravidanza da parte della paziente andrà sospesa la terapia con estro-progestinici e iniziata la terapia di induzione dell'ovulazione con gonadotropine.

Ipogonadismo ipogonadotropo organico

Quando possibile rimuovere la causa con correzione chirurgica.

Ipogonadismo ipogonadotropo funzionale

Per la gestione delle ragazze affette da ipogonadismo ipogonadotropo funzionale è necessario un team multidisciplinare che comprenda endocrinologo, ginecologo, nutrizionista e psichiatra/psicoterapeuta.
È necessario rimuovere la causa quando possibile e promuovere il cambiamento dello stile di vita.

5.2.10.2 Terapia per anovulazione normogonadotrope da difetti anatomici e con alterato feedback (classe II)

Anovulazione normogonadotropa con difetti anatomici utero-vaginali

Correzione chirurgica, ove possibile. Nella Sindrome di Rokitansky il trattamento chirurgico dovrebbe essere eseguito in centri specializzati ed è finalizzato a migliorare la funzione sessuale, ma non al ripristino della fertilità. In alcuni casi le pazienti affette da Sindrome di Rokitansky possono presentare alterazioni di altri apparati come quello renale, scheletrico o cardiaco. È dunque in questo caso necessario indirizzare la pazienti in centri dotati di un team multidisciplinare composto da ginecologi, cardiologi, nefrologi e radiologi.

PCOS

Per la gestione delle donne affette da PCOS è necessario un team multidisciplinare che comprenda endocrinologo, ginecologo, nutrizionista e dermatologo.

Copia

È necessario *in primis* promuovere le modifiche dello stile di vita (dieta ed esercizio fisico), al fine di contrastare l'insulino-resistenza e le conseguenze metaboliche che da essa derivano
Inoltre, il tipo di terapia dipende dal desiderio riproduttivo della donna.
La maggior parte delle pazienti accede in ambito specialistico per oligomenorrea/amenorrea o per la presenza di acne/ irsutismo (senza immediato desiderio riproduttivo); in questo caso, dopo aver effettuato la diagnosi spesso potrebbe essere impostata una terapia con estroprogestinici, prediligendo combinazioni contenenti progestinici anti-androgenici. Inoltre, quando gli esami di laboratorio dimostrano la presenza di insulino- resistenza possono essere utilizzati ipoglicemizzanti orali come Metformina.
Nel caso in cui la paziente accede per un problema di fertilità, dopo aver effettuato tutte le adeguate valutazioni (anche di coppia), viene programmato il percorso adeguato. Possono essere utilizzati induttori dell'ovulazione come Clomifene Citrato o Letrozolo.

Altre condizioni di iperandrogenismo

Terapia specifica per la condizione di base come Sindrome di Cushing o carcinoma surrenalico (si veda PDTA delle neoplasie della regione ipotalamo-ipofisaria e PDTA patologie del surrene).

5.2.10.3 Terapia per amenorree ipergonadotrope

Le donne che vanno incontro ad una menopausa spontanea o iatrogena prima dei 45 anni e ancor più, prima dei 40, sono a maggior rischio di malattie cardiovascolari, osteoporosi e demenza. Queste donne possono beneficiare della terapia ormonale sostitutiva (TOS), eseguibile anche con contraccettivi orali, qualora non sussistano controindicazioni al loro utilizzo, almeno fino all'età in cui insorge comunemente la menopausa fisiologica. Pur non essendo disponibili dati provenienti da studi di confronto, è concettualmente preferibile utilizzare preparati contenenti estrogeni naturali (estradiolo emidrato o valerato) per un migliore profilo metabolico. La TOS può ridurre il rischio di malattie cronico-degenerative e deve essere continuata almeno fino all'età media della menopausa fisiologica.
Inoltre, alle pazienti che sono in procinto di eseguire terapie potenzialmente dannose per la riserva ovarica (chemioterapia, radioterapia, chirurgia delle ovaie), dovrebbe essere eseguito un adeguato counselling sulla possibilità di crioconservazione degli ovociti.

Terapia dei disturbi perimenopausali.

Il trattamento trova indicazione anche nelle donne che vanno incontro alla menopausa ad un'età fisiologica, maggiore di 45 anni, ma che presentano sintomi attribuibili ai cambiamenti endocrini che si verificano in questa fase e che compromettono, almeno in parte, la qualità di vita delle pazienti. La TOS sistemica è indicata per le donne sintomatiche di età inferiore ai 60 anni, o comunque entro i 10 anni dalla menopausa, dopo aver escluso la presenza di controindicazioni. E' la terapia più efficace per i sintomi vasomotori e genitourinari, mentre, per il trattamento della sola sindrome genitourinaria la prima scelta è rappresentata dalla terapia con estrogeni locali e dall'ospemifene. Le donne in trattamento dovrebbero eseguire controlli annuali per la rivalutazione della sintomatologia ed esami ematochimici e strumentali che andranno richiesti sulla base del profilo di rischio individuale.

REGIONE LAZIO

5.2.10.4 Terapia per anovulatorietà da iperprolattinemia

In caso di adenoma ipofisario prolattino-secernente la terapia medica con dopamino-agonisti (cabergolina, bromocriptina) è la terapia di scelta, in grado di normalizzare i valori della prolattina e di ridurre la massa adenomatosa. L'intervento chirurgico viene eseguito solo in caso di resistenza alla terapia medica o nei casi in cui sia necessaria una rapida riduzione della massa (ad esempio per presenza di sintomi compressivi sul chiasma ottico, sui nervi oculomotori o sui vasi).
Tempo massimo stimato per la presa in carico: 8 settimane

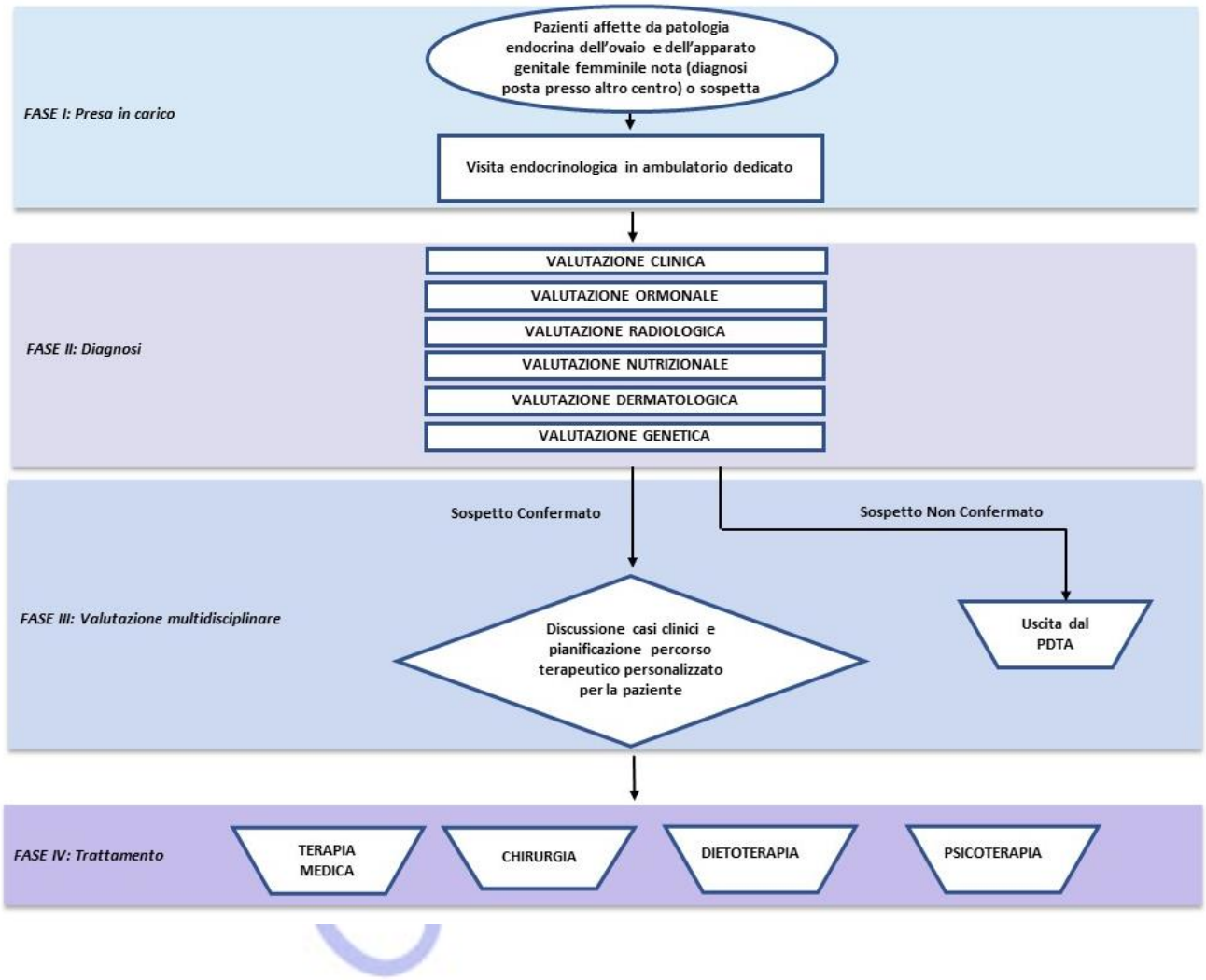
5.2.10.5 Preservazione della fertilità: crioconservazione degli ovociti

La crioconservazione (codice 91.36.3) degli ovociti è il processo mediante il quale si consente di preservare la fertilità della paziente che deve intraprendere terapie per il trattamento della neoplasia ovarica che possono comprometterla in maniera temporanea o definitiva (chirurgia bilaterale, chemioterapia, radioterapia). Pertanto, Nella donna in età fertile, è necessario discutere con la persona il desiderio di conservare la fertilità con invio ai centri di riferimento. La tutela della fertilità in queste donne è garantita tramite il centro di Procerazione Medicalmente Assistita dell'Ospedale Sandro Pertini, sede della Banca Regionale degli ovociti . La presa in carico avviene entro massimo 72 ore con l'effettuazione del counseling e in coerenza con quanto indicato nel DCA U00182/2019(*"Recepimento Accordo fra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sul documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un PDTA per pazienti oncologici che desiderano preservare la fertilità" approvato in Conferenza Stato Regioni in data 21 febbraio 2019 Rep. Atti n. 27/CSR. Individuazione dei centri per la presa in carico integrata del paziente e per l'esecuzione del PDTA.").*
Il centro oncologico che ha in cura la persona, deve valutare se la donna soddisfi i criteri di eleggibilità necessari per avviare il percorso di preservazione della fertilità, costituiti da:
- Età ≤ 40 anni
- Possibilità di posticipare l'inizio del trattamento chemioterapico di circa 15-20 giorni, tempo necessario per
  completare la stimolazione ovarica, i monitoraggi e il prelievo ovocitario

Verificati i criteri di eleggibilità, il centro oncologico che ha in cura la persona richiede gli esami infettivologici, ovvero i marcatori dell'epatite B (HbsAg e HbcAb, oppure HBV-dna), gli anticorpi dell'epatite C (HCV), dell'HIV1-2, e del CMV (IG G, IGM) e attiva il percorso inviando alCentri di oncofertilità mediante contatto diretto (sterilitaeandrologia@aslroma2.it.
oncofertilita.op@aslroma2.it.
E' possibile programmare il follow-up per il recupero della fertilità naturale al termine delle terapie ovario tossiche di concerto con lo specialista, che ha in carico la paziente per la patologia in atto e una gravidanza desiderata in collaborazione con il ginecologo curante e, se necessario, ricorso alla procreazione assistita con l'utilizzo dei propri ovociti crioconservati.

REGIONE LAZIO

5.3 – FLOW-CHART



REGIONE LAZIO

5.4 – MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

	Endocrinologo	Ginecologo	Dietologo	Psicologo/Psicoterapeuta	Dermatologo	Genetista	Radiologo
Valutazione endocrinologica	R	C	C				
Valutazione ginecologica	C	R					
Prescrizione esami	R	R	C		C	C	C
Esecuzione ecografia pelvica	R	R					R
Esecuzione esami radiologici							R
Analisi genetiche						R	
Decisione terapeutica	R	R	R	C			
Trattamento medico	R	R	C	C			
Trattamento chirurgico	C	R					

R = responsabile; C = coinvolto

6. COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO

Nell'organizzazione del PDTA a livello aziendale, è opportuno coinvolgere, così come è stato fatto a livello regionale, le Associazioni di volontariato che rappresentano un interlocutore privilegiato già dalle fasi progettuali e organizzative degli interventi; il loro coinvolgimento, infatti, contribuisce a migliorare la qualità dei servizi sanitari. La partecipazione delle associazioni alla governance sanitaria può esprimersi attraverso l'attivismo civico volto a tutelare i diritti dei cittadini e promuoverne l'empowerment di comunità e/o un diretto coinvolgimento a tutti i livelli istituzionali e decisionali.
Le associazioni sono le prime ad intercettare i bisogni inespressi dei malati e favorire iniziative per rispondervi.

Copia

Nello specifico vengono riconosciute alle organizzazioni di volontariato un ruolo rilevante nelle attività di informazione, formazione, assistenza, supporto, valutazione della qualità delle strutture e dei percorsi, *advocacy* e azioni di *lobbing.*

7. I SISTEMI INFORMATIZZATI

Al fine di ottimizzare la gestione delle pazienti con patologie endocrine dell'ovaio e/o dell'apparato genitale femminile sarà utilizzata una cartella elettronica condivisa in modo da evitare che si ripetano accertamenti già eseguiti o che le informazioni ottenute e raccolte nel primo livello debbano essere nuovamente trascritte in corso di visita presso il centro di secondo livello.

7.1 FASCICOLO SANITARIO ELETTRONICO

I referti delle prestazioni erogate nel PDTA saranno inseriti nel fascicolo sanitario elettronico dell'utente (FSE), dalla visita di accesso alle prestazioni diagnostiche. Al momento attuale vengono inseriti nel FSE i referti degli esami di laboratori e delle tele visite effettuate attraverso SISMED. Anche a seguito degli interventi del PNRR sia a livello regionale che a livello nazionale il FSE è in continua evoluzione e sono in continua implementazione le tipologie di referti che potranno essere inseriti nello stesso.

Copia

8. IL MONITORAGGIO DEL PDTA

8.1 INDICATORI

La corretta applicazione del PDTA verrà valutata sulla base di alcuni indicatori di processo. Si stima che almeno l'80% delle pazienti possa effettuare le seguenti procedure entro il tempo massimo stabilito:

1. Esecuzione visita endocrinologica e ginecologica in ambulatorio dedicato entro 8 settimane
2. Esecuzione esame ecografico entro 10 settimane
3. Esecuzione esami di laboratorio: entro 10 settimane
4. Discussione multidisciplinare del caso: entro 16 settimane dalla presa in carico
5. Inizio terapia medica: entro 2 settimane dalla decisione multidisciplinare

9 DIFFUSIONE DEL PDTA

REGIONE LAZIO

E’ prevista una strategia di diffusione che prevede incontri per conferire importanza, condivisione e visibilità al processo di cambiamento/innovazione introdotto dal PDTA sia all’interno delle strutture sanitarie coinvolte sia all’esterno. La diffusione alle strutture coinvolte, agli operatori, ai pazienti, associazioni e ad altri *stakeholder* avverrà attraverso modalità di comunicazione con i canali tradizionali e con modalità diverse (sito web, piani formativi, incontri ad hoc) che prevedono anche “interventi di informazione e di educazione alla salute” rivolte alla popolazione, ai pazienti, loro associazioni e famigliari, in modo tale che il paziente sia informato sulle opportunità offerte dal PDTA.

10. GLOSSARIO E ACRONIMI

- PCOS, Sindrome dell’Ovaio Policistico;
- BMI, Indice di Massa Corporea;
- FHA, Amenorrea Funzionale Ipotalamica;
- GnRH, Ormone stimolante delle Gonadotropine;
- POI, Insufficienza Ovarica Prematura;
- FSH, Ormone Follicolo-Stimolante;
- LH, Ormone Luteinizzante
- TOS, Terapia ormonale sostitutiva
- RCCP, ritardo costituzionale di crescita e pubertà
- CUR: Catalogo Unico Regionale delle prestazioni di medicina specialistica ambulatoriale

Copia

REGIONE LAZIO

Allegato 6

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)

PATOLOGIE

DELLE PARATIROIDI

REV. APRILE 2023

Redattori: Lucio Gnessi, Andrea Fabbri, Marco Cappa, Alfredo Pontecorvi, Maria Grazia Tarsitano, Giulio Nati, Paolo Zuppi, Maria Teresa Fonte, Lina Delle Monache, Andrea Lenzi

Revisori del documento: Massimo Annicchiarico, Monica Foniciello, Guendalina Durante, Michelangelo Bartolo, Silvia Scalmana, Sergio Ribaldi.

REGIONE LAZIO

SOMMARIO

1. PREMESSA E SCOPO 4

1.1. I CRITERI PER LA SCELTA DEL PROBLEMA DI SALUTE 4

1.2 La valutazione del bisogno assistenziale 5

2. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI 5

2.2 Il ruolo della telemedicina 7

2.3 I professionisti coinvolti 8

3. RIFERIMENTI NORMATIVI 8

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO 9

5. LE MODALITÀ OPERATIVE DEL PDTA 9

5.1 I criteri di inclusione/esclusione 9

5.2 DESCRIZIONE DEL PERCORSO 10

5.2.1 Valutazione endocrinologica 10

Esami di primo livello 11

Esami di secondo e terzo livello 11

Sospetto iperparatiroidismo 11

Sospetto ipoparatiroidismo 12

5.2.2 – Valutazione cardiologica 12

5.2.3 – Valutazione radiologica convenzionale 13

Iperparatiroidismo primario 13

Ipoparatiroidismo 13

5.2.4 – Valutazione di medicina nucleare 14

5.2.5 – Valutazione genetica 14

5.2.6 – Valutazione oncologica 14

5.2.7 – Valutazione nefrologica 14

5.2.8 – Valutazione multidisciplinare 15

5.2.9 - Chirurgia (iperparatiroidismo) 15

Indicazioni 15

Tipo di intervento chirurgico 16

Valutazione preoperatoria 16

Esame istologico del campione operatorio 16

Valutazione postoperatoria 17

5.2.10 – Terapia medica 17

Copia

REGIONE LAZIO

Iperparatiroidismo 17
Ipoparatiroidismo 17
5.2.11 – Radioterapia 17
Carcinoma della paratiroide 17
5.2.12 – Casi selezionati che necessitano di solo follow-up 18
5.3 - Flow-chart 19
Iperparatiroidismo primario 19
Ipoparatiroidismo 20
5.4 – Matrice delle responsabilità 21
6.COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO 21
7. I SISTEMI INFORMATIZZATI 22
7.1 Fascicolo Sanitario elettronico 22
8. IL MONITORAGGIO DEL PDTA 22
8.1 Indicatori 22
9. DIFFUSIONE DEL PDTA 23
10. GLOSSARIO E ACRONIMI 23

Copia

REGIONE LAZIO

1. PREMESSA E SCOPO

1.1. I CRITERI PER LA SCELTA DEL PROBLEMA DI SALUTE

Le ghiandole paratiroidi sono le principali responsabili dell'omeostasi di calcio e fosforo, elettroliti sierici di primaria importanza per numerosi processi biologici. Alterazioni della funzione delle paratiroidi e della secrezione di paratormone (PTH), sia in eccesso che in difetto, comportano importanti variazioni di calcio e fosforo con conseguenze anche potenzialmente fatali per il paziente. In particolare, l'iperparatiroidismo primario è la causa più comune di ipercalcemia, colpendo circa 1 persona su 1000, benché l'incidenza tenda ad aumentare con l'età. Nell'80-85% dei casi l'iperparatiroidismo primario è dovuto ad un singolo adenoma paratiroideo, mentre nel 10% circa dei casi è dovuto ad iperplasia delle ghiandole paratiroidi. La maggior parte dei casi sono sporadici, ma esistono forme familiari (circa il 5% dei casi, riassunte in Tabella 1). La pregressa irradiazione del capo e del collo, in particolare in età pediatrica o giovanile, e il prolungato uso di litio sono fattori predisponenti lo sviluppo di iperparatiroidismo primario. Tale patologia non va confusa con l'iperparatiroidismo terziario, caratterizzato da ipercalcemia e aumentati livelli di PTH che si instaurano in seguito a iperparatiroidismo secondario prolungato in pazienti con severa insufficienza renale cronica ed end stage renal disease (ESRD).

L'ipoparatiroidismo cronico è una patologia rara, la cui prevalenza è stimata intorno a 6.4-22/100.000 abitanti per la forma post-chirurgica, 2.3-3/100.000 abitanti per la forma non post-chirurgica (dati ricavati dai registri scandinavi). È caratterizzata da ridotta sintesi di paratormone che causa ipocalcemia ed iperforsforemia. La forma più comune nell'adulto è la forma post-chirurgica che interessa il 75% dei casi, mentre le altre forme (idiopatica, autoimmune, genetica o dovute ad alterazioni biochimiche quali la carenza di magnesio) costituiscono il restante 25%. Studi recenti hanno dimostrato in pazienti affetti da ipoparatiroidismo cronico una ridotta aspettativa di vita e un'aumentata incidenza di patologie cardiovascolari e infettive, oltre alle note complicanze scheletriche e renali della patologia.

La terapia sostitutiva convenzionale si fonda sulla supplementazione con sali di calcio e metaboliti attivi della vitamina D, e l'ipoparatiroidismo è l'unica patologia endocrina da deficit ormonale che non viene trattata abitualmente con l'ormone nativo. Tale terapia è tuttavia gravata da alcune complicanze come il mancato controllo del riassorbimento renale del fosforo e un'aumentata escrezione renale di calcio, che comportano complicanze renali e cardiovascolari. Inoltre, la terapia convenzionale non ha effetto sul rimodellamento osseo, che si mantiene ridotto nei pazienti affetti da ipoparatiroidismo. Formulazioni di paratormone sintetico (PTH 1-34) o ricombinante (PTH 1-84) sono state introdotte a partire dal 1996 per il trattamento dell'ipoparatiroidismo ma benché gli effetti sembrino promettenti ad oggi, per gli elevati costi, non sono ancora parte della comune pratica clinica.

REGIONE LAZIO

Tabella 1.

Sindrome	Gene	Meccanismo patogenetico	Fenotipo associato
MEN 1/4	*MEN1, CDKN1B*	Mutazioni loss-of-function	Tumori neuroendocrini dell'ipofisi e gastropancreatici; tumori surrenalici, angiofibromi, collagenomi e lipomi
MEN 2A	*RET*	Mutazioni gain-of-function	Carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma, amiloidosi cutanea
Sindrome Iperparatiroidismo – JawTumor	*CDC73*	Mutazioni loss-of-function	Fibromi della mandibola o della mascella, tumori renali e uterini, aumentata incidenza di carcinomi della paratiroide (15-20%)
Ipercalcemia ipocalciurica familiare	*CASR*	Mutazioni loss-of-function	Ipocalciuria, pancreatite (raramente)
Iperparatiroidismo neonatale severo	*CASR*	Mutazioni loss-of-function	Ipercalcemia severa, ipotonia, distress respiratorio
Iperparatiroidismo familiare isolato	*MEN1, CDC73, CASR, CDKN1B*	Mutazioni loss-of-function	Assenza di altre patologie caratteristiche delle sindromi precedentemente descritte

Considerando la loro frequenza, nonché la possibilità di alterazioni elettrolitiche, scheletriche, renali e cardiovascolari, le patologie delle paratiroidi costituiscono un problema rilevante per la salute pubblica.

1.2 LA VALUTAZIONE DEL BISOGNO ASSISTENZIALE

Per la gestione delle patologie paratiroidee sono disponibili ad oggi linee guida internazionali e consensus che illustrano il migliore iter diagnostico e terapeutico per i/le pazienti. Al fine di ridurre le procedure non necessarie e i relativi costi, è sempre necessaria la valutazione da parte di specialisti esperti in patologie delle paratiroidi. In particolare, per quanto riguarda l'iperparatiroidismo un'accurata diagnosi differenziale e valutazione dell'indicazione a terapia medica, chirurgica o conservativa comporta una significativa riduzione dei costi e dell'impatto sulla salute del/della paziente.
Per quanto riguarda l'ipoparatiroidismo, la gestione delle complicanze correlate sia alla patologia di base sia alla terapia rappresenta una sfida in termini di gestione del/della paziente e richiede numerose procedure laboratoristiche e radiologiche. Un'accurata diagnosi e gestione precoce di eventuali complicanze, tuttavia, riduce significativamente i costi e l'impatto sulla salute del paziente.
È pertanto necessario elaborare delle reti assistenziali in modo da integrare le diverse strutture e organizzazioni coinvolte nella gestione dei/delle pazienti.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI

Il PDTA riguarda i centri coinvolti nella gestione delle patologie delle paratiroidi, fornendo appositi percorsi all'interno delle proprie strutture che comprendano prestazioni riservate ai/alle pazienti affetti/e, mediante agende dedicate. Ogni centro è in grado di fornire al/alla paziente, direttamente o

REGIONE LAZIO

mediante la creazione di reti sempre ad accesso diretto, tutti gli accertamenti diagnostici e le possibilità terapeutiche che potrebbero rendersi necessarie.

Sono coinvolte nell'erogazione del PDTA tutte le strutture specialistiche afferenti alla Rete endocrino regionale della Regione Lazio (documento G02813 del 17/03/2020 "Rete endocrino-metabolica nella Regione Lazio") in forma integrata con la medicina di territorio ed i servizi della prevenzione [Medico di Medicina generale (MMG), Distretti Sanitari, Case della Salute, Dipartimento di Prevenzione].
La Determinazione G02813 del 13.3.2020, riporta i criteri con i quali sono stati individuati i centri *Spoke* e *Hub*. In figura sono presenti le afferenze territoriali:

Afferenze territoriali Rete Patologie Paratiroidi

ASL	HUB
Roma 1	A.O.U. P.A.GEMELLI
Roma 4	
Viterbo	
Roma 1	A.O.U. PUI
Roma 2	
Roma 3	A.O. S. Camillo - Forlanini
Roma 6	
Latina	
Roma 2	A.O. S.ANDREA
Roma 5	
Rieti	
Frosinone	

Riguardo il PDTA per i soggetti con età 0-14 anni, l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù viene identificato come unico Hub regionale.

REGIONE LAZIO

2.2 IL RUOLO DELLA TELEMEDICINA

Tra gli strumenti previsti nel PDTA, un ruolo di rilievo è svolto dai servizi di telemedicina

In accordo con le ultime "Linee Guida per i Servizi di Telemedicina – Requisiti funzionali e livelli di servizio" emanate dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Innovazione Tecnologica e la Transizione Digitale" (00658527 28/98/2022 DGSISS-MDS) e dal documento di programmazione regionale DGR n-643 del 26 luglio 2022), si individuano i seguenti servizi di telemedicina che possono essere integrati nei percorsi assistenziali dei PDTA:

- Televisita di controllo - comunicazione asincrona, con questionari che i pazienti potranno compilare, e sincrona, attraverso *videocall* tra il paziente e lo specialista o con il MMG/PLS;
- Teleconsulto Medico - richiesta di consulenza con modello *Hub-Spoke* tra medici;
- Teleconsulenza medico sanitaria - richiesta di teleconsulto a professioni sanitarie;
- Telemonitoraggio - il controllo, per pazienti selezionati, dei parametri vitali e clinici nel tempo con l'ausilio di *medical device* utilizzati dai pazienti stessi;
- Teleassitenza - servizi di telemedicina con il coinvolgimento attivo delle professioni sanitarie.

Per realizzare dei servizi di telemedicina, la Regione Lazio promuove l'uso dei propri applicativi:

- TELEADVICE per la teleconsulenza medica e la teleconsulenza medico sanitaria;
- LazioADVICE per il telemonitoraggio
- SISMED per le televisite.

Il servizio di Teleassistenza potrà utilizzare in modo diverso tutte le piattaforme citate.
Tali applicativi regionali sono in corso di continuo aggiornamento e saranno sempre più adattabili e customizzabili alle diverse esigenze cliniche ed organizzative anche dei percorsi dei PDTA. Come riportato nel DGR 643, ogni Azienda/Asl potrà individuare altre soluzioni tecnologiche che però dovranno, obbligatoriamente, dialogare con la piattaforma regionale ed osservare tutte le normative di interoperabilità, sicurezza e *privacy*, indicate nelle linee guida emanate da Agenas con particolare riguardo alle "indicazioni metodologiche per la perimetrazione delle proposte di PPP per la piattaforma nazionale di Telemedicina".
Nel servizio di telemonitoraggio si potranno anche inserire nuovi *medical device* per il controllo di particolari parametri vitali. A tal proposito si rimanda al documento "Definizione delle linee guida regionali per l'acquisto dei Device – COT" del 21/11/2022 che definisce i requisiti tecnici minimi d'interoperabilità tra i Device e le piattaforme digitali di telemedicina nazionali e regionali, (Determina G16240 del 24/11/2022).
A seconda del modello organizzativo del PDTA potranno essere inseriti anche altri servizi di telemedicina quali la teleriabilitazione, la telerefertazione, ecc.
Il MMG/PLS ha la possibilità di interagire con i servizi di telemedicina accedendo ai servizi citati, visionando i referti dei teleconsulti o delle televisite e realizzando anche prestazioni di televisita con i propri assistiti come indicato nelle ultime linee guida sulla telemedicina.

Copia

REGIONE LAZIO

2.3 I PROFESSIONISTI COINVOLTI

MMG
Team multiprofessionali:
infermieri professionali e *case manager*,

- endocrinologi
- chirurghi
- Genetisti
- anatomo-patologi
- radiologi
- medici Nucleari
- neurochirurghi
- ortopedici
- nefrologi

3. RIFERIMENTI NORMATIVI

- Piano Nazionale della Cronicità. Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016
- Delibera di Giunta Regionale n. 626 del 30 ottobre 2018 “Programma di miglioramento e riqualificazione (art. l, comma 385 e ss. Legge 11 dicembre 2016 n. 232) Intervento 2.1 Telemedicina nelle Reti Ospedaliere dell'Emergenza. Attivazione della piattaforma "ADVICE" per il teleconsulto fra centri "Hub" e "Spoke" delle Reti dell'Emergenza, Tempo-dipendenti e delle Malattie Infettive.”
- Regione Lazio, Direzione Salute ed integrazione sociosanitaria Determinazione 17 marzo 2020, n. G02813” Adozione del documento avente ad oggetto "Rete endocrino-metabolica nella Regione Lazio".
- Decreto del Commissario ad Acta 25 giugno 2020, n. U00081 “Piano di riorganizzazione, riqualificazione e sviluppo del Servizio Sanitario Regionale 2019-2021”. (Bollettino Ufficiale della Regione Lazio 30 giugno 2020 - N. 82)
- Decreto del Commissario ad Acta 22 luglio 2020, n. U00103 “Attivazione servizi di telemedicina in ambito specialistico e territoriale. Aggiornamento del Catalogo Unico Regionale (CUR).”
- Regione Lazio, Direzione Salute ed integrazione sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione, Determinazione 18 dicembre 2020, n. G15691. Linee di indirizzo per la stesura dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali - PDTA nella cronicità. 07/01/2021 - Bollettino Ufficiale della Regione Lazio - n. 2.
- Deliberazione di Giunta regionale n. 643 del 26.7.2022 “Approvazione del documento "Linee Guida generali di programmazione degli interventi di riordino territoriale della Regione Lazio in applicazione delle attività previste dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza e dal Decreto ministeriale 23 maggio 2022, n.77"

REGIONE LAZIO

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO

1. John P. Bilezikian. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop, J Endocrinol Metab, 2014, vol 99, pp 3561–3569
2. Cipriani, C., The Epidemiology of Hypoparathyroidism in Italy: An 8-Year Register-Based Study. Calcif Tissue Int 100, 278–285 (2017).
3. Eastell R. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:3570–3579
4. Bollerslev J. PARAT Working Group. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. Eur J Endocrinol. 2022 Jan 13;186(2):R33-R63.
5. Cetani F. Parathyroid carcinoma. Front Horm Res. Basel, Karger, 2019, vol 51, pp 63-76
6. Underbjerg L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study. J Bone Miner Res. 2018 May;33(5):822-831.
7. Puliani G. Safety and Efficacy of PTH 1-34 and 1-84 Therapy in Chronic Hypoparathyroidism: A Meta-Analysis of Prospective Trials. J Bone Miner Res. 2022 Jul;37(7):1233-1250.
8. Bollerslev J. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol. 2015 Aug;173(2):G1-20.

5. LE MODALITÀ OPERATIVE DEL PDTA

5.1 I CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Il PDTA è dedicato ai pazienti con:

Criteri di inclusione:
pazienti adulti con patologia paratiroidea nota (diagnosi posta presso altro centro) o patologia paratiroidea sospetta, in particolare con:

- Sospetto iperparatiroidismo primario: livelli elevati di calcio associati a livelli di PTH normali o elevati, elevati livelli di PTH e livelli di calcio nei limiti della norma dopo esclusione di altre cause di iperparatiroidismo secondario (alterazione della funzione renale, ipovitaminosi D, inadeguato introito di calcio con la dieta, celiachia, terapia con antiriassorbitivi);
- Sospetto ipoparatiroidismo: ridotti livelli di calcio e livelli di fosforo nella norma o elevati (in particolare nei pazienti sottoposti a tiroidectomia, paratiroidectomia o altre procedure chirurgiche a carico della loggia anteriore del collo almeno tre mesi prima);

REGIONE LAZIO

5.2 DESCRIZIONE DEL PERCORSO

L'acceso al PDTA del paziente, potrà avvenire attraverso la prescrizione, da parte delle seguenti figure professionali:

- Medico di Medicina Generale (MMG),
- Medico specialista ambulatoriale o ospedaliero,
- Medico di pronto soccorso.

della prestazione, in modalità dematerializzata:

- prima visita endocrinologica (codice CUR 89.7_18), in classe di priorità Breve o Differibile e la prestazione tracciante (DTPAR_1), quesito diagnostico: obesità/sovrappeso e co-morbidità. La presenza di livelli di calcio uguali o superiori a 12 mg/dl (3 mmol/l) o uguali o inferiori a 7.5 mg/dl (1.9 mmol/l) rende la visita non differibile e i pazienti dovrebbero essere visitati dallo specialista preferibilmente entro 10 giorni

La visita sarà prenotabile su agende dedicate, prenotabili da call center regionale (069939), le quali conterranno la prestazione tracciante DTPAR_1.

Tutte le successive prestazioni previste nel PDTA dovranno essere prescritte, in modalità dematerializzata, dallo specialista, gestite dal *case manager* e prenotate su agende di continuità interne, visibili e non prenotabili da *call center* regionale.
Tutte le prescrizioni previste nel PDTA, ad eccezione degli esami di laboratorio, dovranno contenere la prestazione tracciante DTPAR_1.
Il *case manager* farà da collegamento e supporto al paziente per le attività amministrative collegate alla patologia (es. rilascio esenzione, etc).

5.2.1 Valutazione endocrinologica

Tutti/e i/le pazienti in cui vi sia un riscontro incidentale di ipercalcemia o con sospetto clinico di iperparatiroidismo (litiasi renale ricorrente, sospetta osteoporosi secondaria) vanno sottoposti ad anamnesi completa per patologie intercorrenti (mieloma multiplo, insufficienza renale cronica, amiloidosi), ad un accurato esame obiettivo per identificare altri segni o sintomi riconducibili a patologie associate all'iperparatiroidismo non sporadico e ad esami di primo livello per l'inquadramento della patologia e l'esclusione di altre forme di ipercalcemia. Nel caso di pazienti in terapia con diuretici tiazidici, per l'interferenza farmacologica con i livelli di calcio sierico, urinario e di PTH i pazienti verranno inviati a valutazione cardiologica per modifica della terapia e ripeteranno gli esami di primo livello dopo wash-out.
Tutti/e i/le pazienti con riscontro o alto sospetto di ipoparatiroidismo (sintomi di ipocalcemia quali formicolii, crisi tetaniche) devono essere sottoposti a un'accurata valutazione clinica, con anamnesi completa e mirata (in particolare a pregressi interventi chirurgici) ed esame obiettivo accurato

REGIONE LAZIO

rapportato all'età del soggetto per identificare possibili segni e sintomi di patologie associate. Successivamente verranno richiesti, se non eseguiti, gli esami di primo livello.
Solo in base ai risultati degli esami di primo livello, integrati dalla valutazione clinica, si procederà agli esami di secondo e/o terzo livello (da effettuare presso centri ospedalieri selezionati).
In casi selezionati, in relazione a determinanti di vulnerabilità che possano influenzare il rischio di aggravamento di malattia, può essere indicata l'esecuzione di un day hospital diagnostico per la tutela della fragilità della paziente.

Tempo massimo stimato per la presa in carico: 8 settimane

Esami di primo livello

Gli esami di primo livello sono volti a valutare eventuali ipersecrezioni o deficit ormonali e sono riassunti in Tabella 2.

Tabella 2 - Esami di primo livello (*9059*)
Sospetto iperparatiroidismo
Calcio sierico (90.11.4_2)
Albumina (90.05.1_2)
Paratormone (90.35.5_2)
25-OH-Vitamina D (90.44.5_3)
Sospetto ipoparatiroidismo
Calcio sierico (90.11.4_2)
Fosforo (90.24.5_2)
Paratormone (90.35.5_2)
Creatinina (90.16.3_2)
Protidogramma (90.38.4_0)

Esami di secondo e terzo livello

Sulla base della valutazione clinica e dell'esito degli esami di primo livello, lo/la specialista endocrinologo/a o pediatra prescriverà eventuali esami di secondo e terzo livello.

Sospetto iperparatiroidismo

Se i risultati degli esami di primo livello mostrano livelli aumentati di calcio totale e livelli di paratormone nella norma o aumentati lo/la specialista endocrinologo/a richiederà gli esami di secondo livello. In caso di patologie intercorrenti associate ad aumento dell'albumina totale come la trombocitosi, la macroglobulinemia di Waldenström e il mieloma, i livelli di calcio totale vanno corretti per albumina con la seguente formula: calcio totale in mg/dl + [0.8*(4.0 – albumina in g/dL)].
In caso di aumentati livelli di calcio associati a ridotti livelli di paratormone, il paziente verrà indirizzato a valutazione oncologica per sospetta ipercalcemia paraneoplastica o associata a secondarismi. In pazienti con patologia oncologica intercorrente (con o senza metastasi scheletriche) in cui i livelli di calcio sono associati a livelli normali o aumentati di PTH, l'evento più probabile è che siano affetti anche da iperparatiroidismo primario, pertanto seguiranno il PDTA.
Gli esami di secondo livello per l'inquadramento diagnostico e la decisione dell'iter terapeutico dell'iperparatiroidismo primario sono:

REGIONE LAZIO

Tabella 3 – Esami biochimici di secondo livello per sospetto iperparatiroidismo
Fosforo (90.24.5_2)
Calcio urinario su urine delle 24 ore (90.11.4_3)
25-OH- vitamina D (90.44.5_3)
Creatinina sierica (90.16.3_2)
Creatinina urinaria su urine delle 24 ore (90.16.3_3)

In caso di rapporto clearance del calcio/clearance della creatinina <0.01, nel sospetto di ipercalcemia ipocalciurica familiare il/la paziente verrà indirizzato/a a consulenza genetica e *follow-up* endocrinologico (vedi punto 5.2.5). L'ipercalcemia ipocalciurica familiare è raramente associata a livelli di ipercalcemia o altre complicanze che pongano indicazione a intervento chirurgico o terapia medica. In pazienti con anamnesi (o riscontro agli esami di secondo livello) di insufficienza renale cronica severa o ESRD associati a ipercalcemia e aumentati livelli di PTH il sospetto diagnostico è di iperparatiroidismo terziario.
Nei pazienti con ipercalcemia severa (>14 mg/dl [3.5 mmol/l]), livelli di PTH da 3 a 10 volte il limite superiore di normalità, sesso maschile, masse palpabili a livello del collo, età ≤ 50 anni, segni neurologici e sintomatologia neurologica si pone il sospetto di carcinoma della paratiroide. Il trattamento dell'ipercalcemia e la precoce asportazione della lesione sono prioritari e necessitano di ricovero ordinario.

Sospetto ipoparatiroidismo

Nel caso di pazienti con sospetto ipoparatiroidismo, ridotti livelli di calcio associati a livelli di PTH nella norma o ridotti e aumentati livelli di fosforo agli esami di primo livello, il/la paziente proseguirà il follow up endocrinologico per la terapia e lo screening precoce delle complicanze (valutazione radiologica). Nel caso di riscontro agli esami di primo livello di livelli di calcio ridotti associati a livelli di fosforo nella norma o aumentati e a livelli di PTH aumentati, si pone il sospetto diagnostico di pseudoipoparatiroidismo, ed il/la paziente verrà inviato a visita genetica (codice CUR 89.01_54) oltre che a follow up endocrinologico.
Per il follow up gli esami di terzo livello includono: calcio urinario su urine delle 24 ore, creatinina sierica, clearance della creatinina delle 24 ore, fosfatasi alcalina totale, 25-OH-vitamina D.
Tempo massimo stimato per l'esecuzione degli esami di secondo livello: 4 settimane

5.2.2 – Valutazione cardiologica

I pazienti affetti da sospetto iperparatiroidismo primario in terapia con diuretici tiazidici possono essere inviati a visita cardiologica (codice CUR 89.01_7, 89.01_68) per la modifica della terapia alla luce degli effetti confondenti sui livelli di calcio sierico, urinario e di PTH e per la controindicazione di tali farmaci nel caso fosse confermata la diagnosi di iperparatiroidismo primario. Una volta sospesa la terapia i pazienti riprenderanno il percorso diagnostico con visita endocrinologica di controllo (89.01_18) e ripetizione degli esami di primo livello dopo wash-out di almeno 2 settimane.
Tempo massimo stimato per la valutazione cardiologica: 2 settimane dalla richiesta.

REGIONE LAZIO

5.2.3 – Valutazione radiologica convenzionale

Iperparatiroidismo primario

La valutazione radiologica (89.01_46, 89.01_91) è mirata alla localizzazione della/e paratiroide/i iperfunzionante/i e allo screening delle complicanze della patologia per la prosecuzione dell'iter terapeutico.

Localizzazione: per la localizzazione di malattia l'esame di primo livello è **l'ecografia tiroide e paratiroidi** (88.71.4_4) o della loggia anteriore del collo in pazienti/e sottoposti/e a tiroidectomia. In caso di mancata concordanza tra esame ecografico e esame di medicina nucleare, l'esame di radiologia convenzionale di secondo livello è la **risonanza magnetica del collo senza e con mezzo di contrasto** (88.91.7_2). Per quanto riguarda il sospetto di carcinoma della paratiroide non vi sono tecniche standardizzate in grado di distinguere una patologia benigna da una maligna, per cui l'invasione delle strutture circostanti e la presenza di metastasi sono gli unici indicatori di eventuale patologia maligna.

Screening complicanze: le complicanze dell'iperparatiroidismo primario sono principalmente renali e scheletriche. Per le complicanze scheletriche, l'esame di primo livello è la **densitometria ossea lombare** (88.99.2_2), **femorale** (88.99.2_3_2) e **del terzo distale del radio** (88.99.2_4). Nel caso di sospetto clinico di fratture vertebrali e in pazienti di età > 50 anni e nelle donne in menopausa lo studio delle complicanze ossee include la radiografia dorsale e lombare in due proiezioni (87.23_4; 87.24_3) con studio morfometrico per la ricerca di fratture vertebrali da fragilità. Lo screening per le complicanze renali è effettuato mediante **ecografia dei reni e delle vie urinarie** (88.74.1_7) per la ricerca di litiasi o nefrocalcinosi. In caso di nefrocalcinosi può essere necessario integrare con studio tramite **tomografia computerizzata dell'addome** (88.01.5_2).

Tempo massimo stimato: 8 settimane

Ipoparatiroidismo

Nell'ipoparatiroidismo cronico dell'adulto lo studio precoce delle complicanze include principalmente la valutazione delle complicanze renali e scheletriche. Per le complicanze scheletriche, l'esame di primo livello è la **densitometria ossea lombare e femorale** (88.99.2_2; 88.99.2_3). Nel caso di sospetto clinico di fratture vertebrali (dolore acuto dorsale o lombare) lo studio delle complicanze ossee include la **radiografia dorsale e lombare in due proiezioni** (87.23_4; 87.24_3) con studio morfometrico per la ricerca di fratture vertebrali da fragilità. Lo screening per le complicanze renali è effettuato mediante **ecografia dei reni e delle vie urinarie** (88.74.1_7) per la ricerca di litiasi o nefrocalcinosi. In caso di nefrocalcinosi può essere necessario integrare con studio tramite **tomografia computerizzata dell'addome** (88.01.5_2). Per lo studio delle **calcificazioni encefaliche** nel caso di prolungata esposizione ad ipocalcemia ed iperfosforemia o in caso di sospetto clinico può essere necessario integrare tramite **tomografia computerizzata dell'encefalo** (87.03_7).

Tempo massimo stimato: 12 settimane dalla richiesta dell'esame

REGIONE LAZIO

5.2.4 – Valutazione di medicina nucleare

Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primario, al fine di localizzare la/le paratiroide/i iperfunzionante/i ove vi sia indicazione ad intervento chirurgico di paratiroidectomia (vedi punto 5.2.10), la valutazione in radiologia tradizionale può essere integrata dallo studio di medicina nucleare con **scintigrafia tiroide e paratiroidi al sesta-mibi** (92.13_0). La presenza di metastasi allo studio scintigrafico suggerisce la presenza di carcinoma della paratiroide.

Tempo massimo stimato: 12 settimane dalla richiesta dell'esame

5.2.5 – Valutazione genetica

Per quanto riguarda l'iperparatiroidismo primitivo, nei casi clinicamente indicati (storia familiare, esordio in età <30 anni, presenza di più neoplasie, quadro sindromico, storia di adenomi ipofisari, feocromocitoma e/o paraganglioma, tumori neuroendocrini, fibromi della mandibola/mascella) e nel sospetto di ipercalcemia ipocalciurica familiare può essere richiesta una consulenza genetica (89.01_54, 89.01_96) al fine di escludere le principali forme familiari associate a neoplasie neuroendocrine, così come nel sospetto di iperparatiroidismo primitivo familiare (vedi tabella 1).
Per quanto riguarda l'ipoparatiroidismo, nel caso di sospetto pseudoipoparatiroidismo o in presenza di sospetto ipoparatiroidismo autoimmune, alterazioni immunologiche suggestive per sindrome di Di George, o nel caso in cui i pazienti non abbiano subito interventi a livello della loggia anteriore del collo e non vi sia una chiara ipotesi eziologica (ipoparatiroidismo idiopatico) può essere richiesta consulenza genetica per identificare forme rare di ipoparatiroidismo non-chirurgico ed effettuare screening per sindromi associate ad ipoparatiroidismo.
Tempo massimo stimato: 16 settimane dalla richiesta dell'esame

5.2.6 – Valutazione oncologica

I/le pazienti che abbiano ricevuto una diagnosi di carcinoma della paratiroide dovrebbero effettuare una visita oncologica (89.01_36, 89.01_86) al fine di programmare un intervento terapeutico coordinato ed efficace, basato sulle attuali linee guida, indirizzando il/la paziente verso il percorso più indicato per il tipo di tumore riscontrato, il suo stadio, le comorbidità in atto e l'aspettativa di vita.
Tempo massimo stimato: 2 settimane dalla richiesta dell'esame

5.2.7 – Valutazione nefrologica

I/le pazienti che abbiano sviluppato complicanze renali o che siano affetti/e da iperparatiroidismo terziario necessitano di valutazione nefrologica (89.01_30, 89.01_81) per l'inquadramento e la terapia di patologie come la litiasi renale, l'insufficienza renale cronica e i relativi disturbi elettrolitici, la nefrocalcinosi. Nel caso di litiasi renale e nefrocalcinosi è possibile inviare i pazienti a valutazione urologica (89.01_49, 89.01_93).
Tempo massimo stimato: 2 settimane dalla richiesta dell'esame

REGIONE LAZIO

5.2.8 – Valutazione multidisciplinare

I centri che si occupano di patologie delle paratiroidi devono avere dei gruppi multidisciplinari dedicati, che si riuniscano con cadenza fissa, almeno mensile, e che comprendano molteplici specialisti tra cui:

- Endocrinologi
- Chirurghi
- Genetisti
- Anatomo-patologi
- Radiologi
- Medici Nucleari
-

A seconda dei casi, previa discussione multidisciplinare, per la gestione delle complicanze scheletriche o renali verranno coinvolti specialisti neurochirurghi, ortopedici o nefrologi. Ove possibile, partecipano alle riunioni anche i medici in formazione specialistica e il personale infermieristico dedicato.

Nel corso della riunione, che potrà essere effettuata anche con i servizi previsti dalla Telemedicina:

- Si svolge la discussione dei casi clinici e la pianificazione del percorso terapeutico personalizzato per il paziente;
- Si programmano gli accertamenti e gli interventi terapeutici successivi.

La seduta si conclude con la compilazione di un **verbale** che deve contenere le seguenti informazioni:

- Dati anagrafici, anamnestici e clinici del paziente;
- Referti degli esami effettuati;
- Decisioni prese circa le strategie diagnostiche e terapeutiche;
- Nominativi del personale coinvolto nella riunione.

Il verbale viene quindi sottoscritto dai referenti presenti alla riunione multidisciplinare e viene inserito nella cartella clinica diventandone, quindi, parte integrante. Tutte le fasi assistenziali successive alla riunione multidisciplinare (visite, intervento chirurgico, ecc.) sono seguite e documentate mediante aggiornamento continuo del verbale.

Tempo massimo stimato: 12 settimane dalla presa in carico del paziente

5.2.9 - Chirurgia (iperparatiroidismo)

Indicazioni

- Iperparatiroidismo ipercalcemico in cui i livelli di calcio totale (o corretto per albumina in patologie specifiche, vedi punto 5.2.1) siano >1.0 mg/dl (0.25 mmol/l) rispetto al limite superiore di normalità;
- EGFR o clearance della creatinina <60 ml/min;
- Calciuria delle 24 ore>400 mg/die (>10 mmol/die) e rischio aumentato di litiasi renale, nefrolitiasi o nefrocalcinosi;
- Osteoporosi (T-score <-2.5DS a livello lombare, femorale o del radio, pregresse fratture da fragilità o entrambe. Nelle donne non in menopausa e negli uomini di età <50 anni verrà utilizzato lo Z-score);
- Età <50 anni;

REGIONE LAZIO

Tipo di intervento chirurgico

Il gruppo multidisciplinare deve comprendere un chirurgo specializzato nella patologia delle paratiroidi (che esegua almeno 25 interventi annui). In corso di intervento va eseguito il dosaggio del paratormone intraoperatorio. Una riduzione di più del 50% a 10 minuti dall'asportazione dell'adenoma paratiroideo del paratormone rispetto al massimo valore pre-operatorio è suggestiva di completa exeresi del/degli adenoma/i. Nel caso di riscontro di metastasi o invasione delle strutture circostanti e quindi di diagnosi pre- o in corso di intervento di carcinoma della paratiroide, è indicata l'asportazione en-bloc della lesione e del lobo tiroideo adiacente. Nel caso di iperplasia delle paratiroidi, deve essere presa in considerazione la paratiroidectomia totale o subtotale con o senza eventuale reimpianto ossia l'asportazione di 3 paratiroidi su 4 o l'eventuale espianto di tutte e 4 le paratiroidi e il reimpianto totale o parziale di una paratiroide a livello del muscolo sternocleidomastoideo

Tempo massimo stimato per ricovero in elezione: 12 settimane dalla decisione multidisciplinare

Valutazione preoperatoria

Tutti i pazienti devono essere sottoposti ad una rivalutazione endocrinologica pre-intervento. Nel caso di ipercalcemia severa (calcio totale o corretto per albumina come al punto 5.2.1 > 12 mg/dl) può essere valutata terapia pre-operatoria con infusione di soluzione salina, diuretici dell'ansa, bisfosfonati o calcimimetici. La valutazione pre-operatoria dovrebbe considerare il rischio di sviluppare la sindrome dell'osso affamato (hungry bone syndrome) sulla base della giovane età, della carenza di 25-OH-D, dell'aumento dei marker di riassorbimento osseo (isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, CTX) e di patologie concomitanti quali l'ipertiroidismo.

Esame istologico del campione operatorio

I pezzi chirurgici sono posti in formalina neutra tamponata al 10% entro un'ora dall'asportazione ed inviati nel più breve tempo possibile al Laboratorio di Anatomia Patologica.

Il referto dovrebbe includere le seguenti informazioni:

- Descrizione macroscopica del pezzo operatorio
  - Dimensioni
  - Valutazione macroscopica
- Descrizione microscopica della neoplasia
    - Istotipo in accordo alla classificazione WHO
    - Grado istologico in accordo alla classificazione WHO
    - Valutazione dell'indice Ki67
    - In caso di sospetto carcinoma della paratiroide, immunoistochimica per parafibromina.
    - Eventuali altri parametri in accordo alle linee guida di riferimento

Il laboratorio di Anatomia Patologica deve superare annualmente i controlli di qualità previsti dalla società italiana di Anatomia Patologica per quanto riguarda l'appropriatezza delle colorazioni immunoistochimiche, nonché della loro valutazione.

Tempo massimo stimato per la consegna del referto istologico: 4 settimane dall'intervento

Copia

REGIONE LAZIO

Valutazione postoperatoria

Tutti i/le pazienti sottoposti/e a paratiroidectomia devono essere strettamente seguiti/e nel postoperatorio per monitorare l'eventuale insorgenza di ipoparatiroidismo post-chirurgico o di sindrome dell'osso affamato dopo l'intervento e adeguare la terapia medica. È consigliato il monitoraggio a 24 e 48 ore dei livelli di calcio e fosforo e di segni e sintomi di ipocalcemia (formicolii, crampi, crisi tetaniche) che vanno trattati immediatamente tramite terapia per os o infusionale con calcio gluconato.

Nel follow up dovranno essere eseguiti tutti o parte degli esami che rientrano nella valutazione di primo e secondo livello (vedi sopra).

5.2.10 – Terapia medica

Iperparatiroidismo

I/le pazienti che non rientrano nei criteri per l'intervento chirurgico di paratiroidectomia abitualmente non necessitano di terapia medica. Nel caso di pazienti che rifiutino la chirurgia o per i quali vi siano controindicazioni all'intervento, nella maggior parte dei casi sono necessarie terapie per la gestione delle complicanze della patologia, in particolare dell'osteoporosi, tramite farmaci antiriassorbitivi (bisfosfonati, denosumab). I pazienti con livelli di calcio totale o corretto per albumina >1.0 mg/dl (0.25 mmol/l) rispetto al limite superiore di normalità sono candidati a terapia con calcimimetici (cinacalcet) prescrivibili tramite piano terapeutico regionale.

Tempo massimo stimato per l'inizio della terapia medica: 2 settimane dalla decisione multidisciplinare

Ipoparatiroidismo

I/le pazienti con diagnosi di ipoparatiroidismo necessitano di terapia medica mirata al ripristino dei livelli di calcio sierico. La terapia di prima linea si basa su metaboliti attivi della vitamina D (il farmaco più utilizzato è il calcitriolo) e sali di calcio. I pazienti che iniziano la terapia in ambito endocrinologico necessitano di frequenti follow up per la titolazione e l'adeguamento dei farmaci e per il monitoraggio delle complicanze. Pazienti selezionati in cui la terapia convenzionale non sia in grado di garantire adeguati livelli di calcio, in accordo alle attuali linee guida, sono candidabili a terapia con paratormone ricombinante presso centri di terzo livello.

Tempo massimo stimato per l'inizio della terapia medica: 2 settimane dalla decisione multidisciplinare

5.2.11 – Radioterapia

(*valutazione radioterapica codice 89.01_47, 89.01_92; radioterapia stereotassica codice 92.24.4*).

Carcinoma della paratiroide

Il ruolo della radioterapia adiuvante è controverso con indicazione in casi selezionati ad elevato rischio di recidiva, dopo valutazione multidisciplinare.

Tempo massimo stimato per la presa in carico: 8 settimane

REGIONE LAZIO

5.2.12 – Casi selezionati che necessitano di solo follow-up

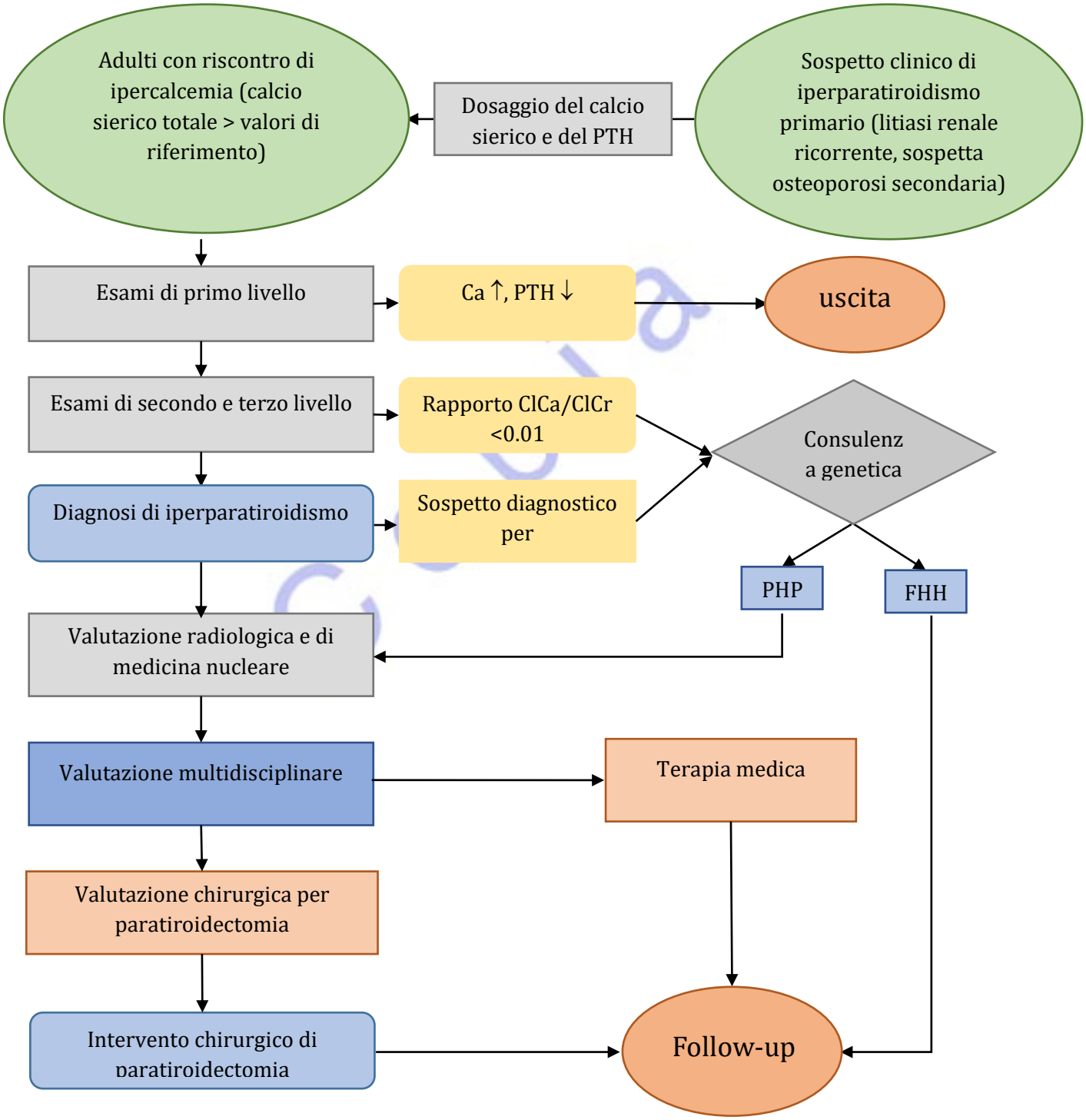
Il follow up per pazienti non candidabili a chirurgia è annuale (semestrale nei pazienti in terapia con cinacalcet). Gli esami necessari al follow up sono gli esami di primo e secondo livello da eseguire annualmente (semestralmente nei pazienti in terapia con cinacalcet), la densitometria ossea da effettuare ogni 18-24 mesi e l'ecografia reni e vie urinarie da effettuare annualmente.

Copia

REGIONE LAZIO

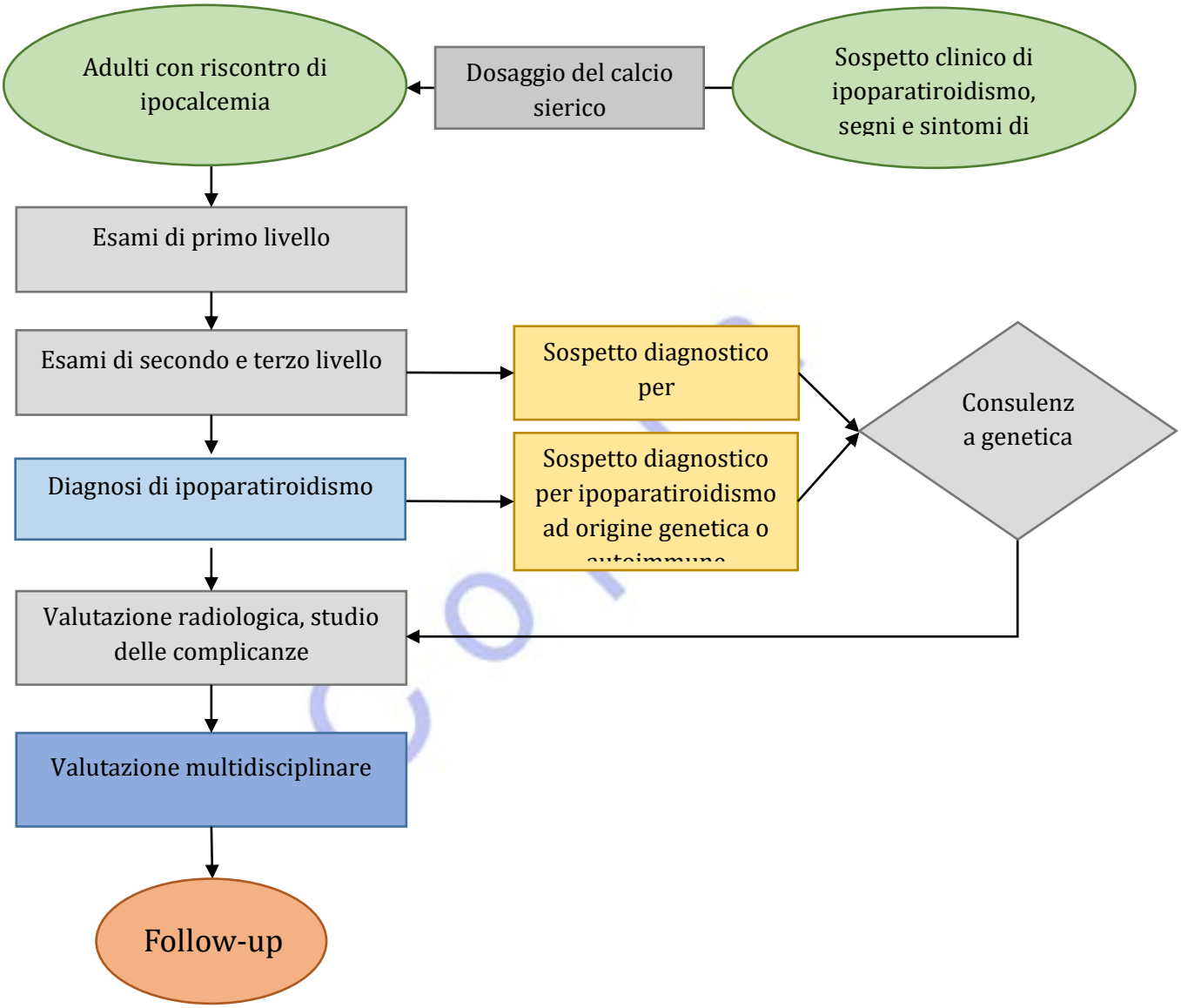
5.3 - FLOW-CHART

Iperparatiroidismo primario



REGIONE LAZIO

Ipoparatiroidismo



REGIONE LAZIO

5.4 – MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

R = responsabile; C = coinvolto

	Endocrinologo/ Pediatra	Chirurgo/Urologo	Psichiatra	Cardiologo	Genetista	Radiologo	Medico nucleare	Oncologo	Radioterapista
Valutazione endocrinologica	R	C				C	C	C	C
Valutazione cardiologica	C			R					
Valutazione oncologica	C	C			C	C	C	R	C
Valutazione psichiatrica	C		R	C					
Prescrizione esami	R	C	C	C	C	C	C	R	C
Esecuzione esami radiologici e di medicina nucleare	C	C				R	R	C	C
Analisi genetiche	C				R			C	
Decisione terapeutica	R	R				C	C	R	C
Trattamento medico	R	R	C	C				C	C
Trattamento chirurgico	C	R						C	C
Trattamento Radioterapico	C							C	R

Copia

6. COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO

Nell'organizzazione del PDTA a livello aziendale, è opportuno coinvolgere, così come è stato fatto a livello regionale, le Associazioni di volontariato che rappresentano un interlocutore privilegiato già dalle fasi progettuali e organizzative degli interventi; il loro coinvolgimento, infatti, contribuisce a migliorare la qualità dei servizi sanitari. La partecipazione delle associazioni alla governance sanitaria può esprimersi attraverso l'attivismo civico volto a tutelare i diritti dei cittadini e promuoverne l'empowerment di comunità e/o un diretto coinvolgimento a tutti i livelli istituzionali e decisionali.
Le associazioni sono le prime ad intercettare i bisogni inespressi dei malati e favorire iniziative per rispondervi.

REGIONE LAZIO

Nello specifico vengono riconosciute alle organizzazioni di volontariato un ruolo rilevante nelle attività di informazione, formazione, assistenza, supporto, valutazione della qualità delle strutture e dei percorsi, *advocacy* e azioni di *lobbing.*

7. I SISTEMI INFORMATIZZATI

Al fine di ottimizzare la gestione dei/le pazienti con patologia paratiroidea nota o sospetta sarà utilizzata una cartella elettronica condivisa in modo da evitare che si ripetano accertamenti già eseguiti o che le informazioni ottenute e raccolte nel primo livello debbano essere nuovamente trascritte in corso di visita presso il centro di secondo livello.

7.1 FASCICOLO SANITARIO ELETTRONICO

I referti delle prestazioni erogate nel PDTA saranno inseriti nel fascicolo sanitario elettronico dell'utente (FSE), dalla visita di accesso alle prestazioni diagnostiche. Al momento attuale vengono inseriti nel FSE i referti degli esami di laboratori e delle tele visite effettuate attraverso SISMED. Anche a seguito degli interventi del PNRR sia a livello regionale che a livello nazionale il FSE è in continua evoluzione e sono in continua implementazione le tipologie di referti che potranno essere inseriti nello stesso.

8. IL MONITORAGGIO DEL PDTA

8.1 INDICATORI

La corretta applicazione del PDTA verrà valutata sulla base di alcuni indicatori di processo. Si stima che almeno l'80% dei pazienti possa effettuare le seguenti procedure entro il tempo massimo stabilito:

1. Esecuzione visita endocrinologica in ambulatorio dedicato entro 8 settimane
2. Esecuzione esame di radiologia tradizionale (ecografia o RM) entro 12 settimane
3. Discussione multidisciplinare del caso: entro 16 settimane dalla presa in carico
4. Inizio terapia medica: entro 2 settimane dalla decisione multidisciplinare
5. Tempo di attesa massimo per ricovero in elezione per terapia chirurgica: entro 12 settimane dalla decisione multidisciplinare

REGIONE LAZIO

9. DIFFUSIONE DEL PDTA

E' prevista una strategia di diffusione che prevede incontri per conferire importanza, condivisione e visibilità al processo di cambiamento/innovazione introdotto dal PDTA sia all'interno delle strutture sanitarie coinvolte sia all'esterno. La diffusione alle strutture coinvolte, agli operatori, ai pazienti, associazioni e ad altri *stakeholder* avverrà attraverso modalità di comunicazione con i canali tradizionali e con modalità diverse (sito web, piani formativi, incontri ad hoc) che prevedono anche "interventi di informazione e di educazione alla salute" rivolte alla popolazione, ai pazienti, loro associazioni e famigliari, in modo tale che il paziente sia informato sulle opportunità offerte dal PDTA.

10. GLOSSARIO E ACRONIMI

PDTA: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PET: Tomografia ad emissione di positroni
RM: risonanza magnetica
TC: tomografia computerizzata
CUR: Catalogo Unico Regionale

Copia

REGIONE LAZIO

Allegato 7

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE (PDTA)

PATOLOGIE IPOTALAMO-IPOFISARIE.

REV. APRILE 2023

Redattori: Andrea M. Isidori, Vincenzo Toscano, Marialuisa Appetecchia, Paolo Zuppi, Marco Cappa, Maria Teresa Fonte, Maria Grazia Tarsitano, Giulio Nati, Lina Delle Monache, Andrea Lenzi.

Revisori del documento: Massimo Annicchiarico, Monica Foniciello, Guendalina Durante, Michelangelo Bartolo, Silvia Scalmana, Sergio Ribaldi.

REGIONE LAZIO

SOMMARIO

1. PREMESSA E SCOPO 4
1.1. I criteri per la scelta del problema di salute 4
1.2 La valutazione del bisogno assistenziale 5
2. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI 5
2.1 I centri e le strutture coinvolte 5
2.2 Il ruolo della telemedicina 7
2.3 Professionisti coinvolti 8
3. RIFERIMENTI NORMATIVI 8
4. EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO 9
5. LE MODALITÀ OPERATIVE DEL PDTA 11
5.1 I criteri di inclusione/esclusione 11
5.2 Descrizione del percorso 11
A-Valutazione endocrinologica 11
Esami di primo livello 12
Esami di secondo e terzo livello 12
Sospetto prolattinoma 12
Sospetta acromegalia o gigantismo 13
Sospetta malattia di Cushing 13
Sospetta insufficienza corticosurrenalica 13
Sospetto TSHoma 13
Sospetto diabete insipido 14
B- Valutazione neuroradiologica 14
C- Valutazione oculistica 14
D-Valutazione genetica 14
E- Valutazione multidisciplinare 14
5.3 TERAPIA 15
5.3.1Terapia chirurgia 15
Indicazioni 15
Tipo di intervento chirurgico 16
Valutazione preoperatoria 16
Esame istologico del campione operatorio 16
Valutazione postoperatoria 17
5.3.2 – Terapia medica 17
Malattia di Cushing 17

Copia

REGIONE LAZIO

Acromegalia e gigantismo 17
Prolattinoma 18
TSHoma 18
Carcinoma ipofisario 18
Germinoma 18
Lesioni metastatiche 18
Terapia sostitutiva per ipopituitarismo secondario 18
5.3.3 – Radioterapia 18
Adenomi e carcinomi ipofisari 19
Craniofaringioma 19
Germinoma 19
Meningioma 19
5.3.4 – Casi selezionati che necessitano di solo follow-up 19
5.4 - Flow-chart 20
5.5 – Matrice delle responsabilità 21
6.COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO 21
7. I SISTEMI INFORMATIZZATI 22
7.1 Fascicolo Sanitario elettronico 22
8. IL MONITORAGGIO DEL PDTA 22
8.1 Indicatori 22
9. DIFFUSIONE DEL PDTA 22
10. GLOSSARIO E ACRONIMI 23

Copia

REGIONE LAZIO

1. PREMESSA E SCOPO

1.1. I CRITERI PER LA SCELTA DEL PROBLEMA DI SALUTE

I Tumori della regione sellare sono un gruppo eterogeneo di neoplasie, che possono originare dalla ghiandola ipofisaria o dalle strutture parasellari. La classificazione WHO è riportata in Tabella 1.

Tabella 1. Classificazione WHO dei tumori della regione sellare (2016)

Neoplasie dell'ipofisi	
Adenoma secernente prolattina (PRL)	Adenoma secernente ormone adrenocorticotropo (ACTH)
Adenoma secernente ormone della crescita (GH)	Adenoma secernente tireotropina (TSH)
Adenoma secernente gonadotropine (FSH-LH)	Adenomi plurisecernenti
Adenoma non funzionante	Tumori metastatici
Carcinoma ipofisario	
Tumori della regione sellare	
Craniofaringioma • Adantinomatoso • Papillare	Tumore a cellule granulari della neuroipofisi
Germinoma	Oncocitoma a cellule fusate dell'adenoipofisi
Pituicitoma	
Tumori meningoteliali	
Meningioma (grado I)	Meningioma anaplastico o maligno (grado III)
Meningioma atipico (grado II)	Emangiopericitoma (grado II)
Emangiopericitoma anaplastico (grado III)	Emangioblastoma (grado I)

La prevalenza dei tumori ipofisari clinicamente rilevanti è stimata di 80-100 casi per 100.000 abitanti, con un'incidenza annua di 1 nuovo caso ogni 100.000 abitanti. Tuttavia, in studi autoptici e di valutazione di esami di risonanza magnetica è stato dimostrato che la prevalenza di adenomi ipofisari nella popolazione generale è del 10,6%. Tra i vari sottogruppi, gli adenomi ipofisari PRL-secernenti sono i più frequenti, costituendo circa il 57% del totale. La loro prevalenza è stimata di 500 casi per milione e l'incidenza di 27 casi per milione di abitanti all'anno. Secondi per incidenza si collocano gli adenomi non funzionanti, che costituiscono il 28% di tutti gli adenomi ipofisari. La frequenza della sindrome di Cushing e dell'acromegalia è certamente inferiore, con un'incidenza e una prevalenza rispettivamente di 0,2–5 casi per milione di abitanti all'anno e 39–79 per milione di abitanti per la sindrome di Cushing (di cui l'80 % dei casi è dovuto ad un adenoma ipofisario ACTH secernente) e di 4 casi per milione di abitanti l'anno e 86-240 casi per milione di abitanti per l'acromegalia. Dati in Letteratura suggeriscono che l'incidenza e la prevalenza di tali condizioni patologiche siano sottostimate poiché rimangono misconosciute, soprattutto se i/le pazienti non accedono a centri specializzati. Gli adenomi ipofisari TSH secernenti sono rari, costituendo solo il 2% di tutti i tumori ipofisari con un'incidenza di 1 caso per milione. Anche i tumori gonadotropino-secernenti sono rari, sebbene negli adenomi ipofisari non secernenti l'analisi immunoistochimica possa evidenziare positività per FSH o LH. I carcinomi ipofisari sono molto rari e costituiscono lo 0,1-

0,2% di tutte le neoplasie ipofisarie. Un contesto familiare è riportato nel 5–6% dei casi dei tumori ipofisari, principalmente nella Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1 (MEN1) o in forme isolate (*familial isolated pituitary adenomas*, FIPA). Forme più rare includono il complesso di Carney (*Carney's complex*, CNC), la MEN4, la cosiddetta 3Pas (*Paraganglioma*/*Pheochromocytoma*/*Pituitary adenoma*) e l'*X-Linked Acrogigantism* (X-LAG).

Globalmente i meningiomi costituiscono il 25% di tutti i tumori intracranici e, complessivamente, hanno un'incidenza di 5 casi per 100.000 abitanti all'anno. I meningiomi della regione sellare sono tuttavia più rari costituendo circa l'1% delle masse sellari.

La prevalenza delle cisti della tasca di Rathke è elevata: in uno studio autoptico su 1000 pazienti, una cisti della tasca di Rathke è stata evidenziata in 113 casi (11.3%). I craniofaringiomi costituiscono l'1-3% di tutti I tumori encefalici, con un'incidenza di 0.18 casi su 100,000 abitanti all'anno.

Considerate globalmente, tutte le neoplasie della regione ipotalamo-ipofisaria costituiscono un problema rilevante per la salute pubblica.

1.2 LA VALUTAZIONE DEL BISOGNO ASSISTENZIALE

Per la gestione delle masse della regione sellare sono disponibili consensus e linee guida internazionali che illustrano il migliore iter diagnostico-terapeutico per i/le pazienti. Sfortunatamente tale iter spesso necessita di procedure diagnostiche complesse, eseguibili solo presso alcuni centri. Inoltre, la sequenza con cui tali accertamenti dovrebbero essere eseguiti è rilevante per poter ridurre le procedure non necessarie e i costi, evitando di ritardare l'iter diagnostico.

Anche il trattamento, chirurgico, medico e radioterapico dovrebbe essere effettuato solo in centri con alta esperienza in queste patologie, perché tale esperienza si associa ad una migliore efficacia clinica, con risvolti per la singola persona ma anche con una riduzione delle complicanze, che permette di ridurre i tempi della degenza ospedaliera e i costi di gestione sanitaria.

È pertanto necessario elaborare delle reti assistenziali in modo da integrare le diverse strutture e organizzazioni coinvolte nella gestione dei/delle pazienti.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI

2.1 I CENTRI E LE STRUTTURE COINVOLTE

Il PDTA è attivato nell'ambito delle Aziende Sanitarie della Regione Lazio, nel contesto ospedaliero e territoriale, coinvolge i centri che gestiscono le patologie ipotalamo-ipofisarie, nei quali sono presenti appositi percorsi all'interno delle proprie strutture che comprendano prestazioni riservate ai/alle pazienti affetti/e, mediante agende dedicate. Ogni centro è in grado di fornire al/alla paziente,

direttamente o mediante la creazione di reti sempre ad accesso diretto, tutti gli accertamenti diagnostici e le possibilità terapeutiche che potrebbero rendersi necessarie.

Sono coinvolte nell'erogazione del PDTA tutte le strutture specialistiche afferenti alla Rete endocrino regionale della Regione Lazio (documento G02813 del 17/03/2020 "Rete endocrino-metabolica nella Regione Lazio") in forma integrata con la medicina di territorio ed i servizi della prevenzione [Medico di Medicina generale (MMG), Distretti Sanitari, Case della Salute, Dipartimento di Prevenzione.

La Determinazione G02813 del 13.3.2020, riporta i criteri con i quali sono stati individuati i centri *Spoke* e *Hub*. In figura sono presenti le afferenze territoriali:

Afferenze territoriali Rete Patologie Ipofisi	
ASL	**HUB**
Roma 1	
Roma 4	
Roma 5	A.O.U. P.A.GEMELLI
Roma 6	
Rieti	
Viterbo	
Roma 2	
Roma 3	A.O.U. PUI
Frosinone	
Latina	

copia

Riguardo il PDTA per i soggetti con età 0-14 anni, l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù viene identificato come unico Hub regionale.

2.2 IL RUOLO DELLA TELEMEDICINA

Tra gli strumenti previsti nel PDTA, un ruolo di rilievo è svolto dai servizi di telemedicina

In accordo con le ultime "Linee Guida per i Servizi di Telemedicina – Requisiti funzionali e livelli di servizio" emanate dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Innovazione Tecnologica e la Transizione Digitale" (00658527 28/98/2022 DGSISS-MDS) e dal documento di programmazione regionale DGR n-643 del 26 luglio 2022), si individuano i seguenti servizi di telemedicina che possono essere integrati nei percorsi assistenziali dei PDTA:

- Televisita di controllo - comunicazione asincrona, con questionari che i pazienti potranno compilare, e sincrona, attraverso *videocall* tra il paziente e lo specialista o con il MMG/PLS;
- Teleconsulto Medico - richiesta di consulenza con modello *Hub-Spoke* tra medici;
- Teleconsulenza medico sanitaria - richiesta di teleconsulto a professioni sanitarie;
- Telemonitoraggio - il controllo, per pazienti selezionati, dei parametri vitali e clinici nel tempo con l'ausilio di *medical device* utilizzati dai pazienti stessi;
- Teleassitenza - servizi di telemedicina con il coinvolgimento attivo delle professioni sanitarie.

Per realizzare dei servizi di telemedicina, la Regione Lazio promuove l'uso dei propri applicativi:

- TELEADVICE per la teleconsulenza medica e la teleconsulenza medico sanitaria;
- LazioADVICE per il telemonitoraggio
- SISMED per le televisite.

Il servizio di Teleassistenza potrà utilizzare in modo diverso tutte le piattaforme citate.
Tali applicativi regionali sono in corso di continuo aggiornamento e saranno sempre più adattabili e customizzabili alle diverse esigenze cliniche ed organizzative anche dei percorsi dei PDTA. Come riportato nel DGR 643, ogni Azienda/Asl potrà individuare altre soluzioni tecnologiche che però dovranno, obbligatoriamente, dialogare con la piattaforma regionale ed osservare tutte le normative di interoperabilità, sicurezza e *privacy*, indicate nelle linee guida emanate da Agenas con particolare riguardo alle "indicazioni metodologiche per la perimetrazione delle proposte di PPP per la piattaforma nazionale di Telemedicina".
Nel servizio di telemonitoraggio si potranno anche inserire nuovi *medical device* per il controllo di particolari parametri vitali. A tal proposito si rimanda al documento "Definizione delle linee guida regionali per l'acquisto dei Device – COT" del 21/11/2022 che definisce i requisiti tecnici minimi d'interoperabilità tra i Device e le piattaforme digitali di telemedicina nazionali e regionali, (Determina G16240 del 24/11/2022).

A seconda del modello organizzativo del PDTA potranno essere inseriti anche altri servizi di telemedicina quali la teleriabilitazione, la telerefertazione, ecc.
Il MMG/PLS ha la possibilità di interagire con i servizi di telemedicina accedendo ai servizi citati, visionando i referti dei teleconsulti o delle televisite e realizzando anche prestazioni di televisita con i propri assistiti come indicato nelle ultime linee guida sulla telemedicina.

2.3 PROFESSIONISTI COINVOLTI

Medico di medicina generale.

I centri che si occupano di neoplasie della regione ipotalamo-ipofisaria devono avere dei gruppi multidisciplinari dedicati, che comprendano molteplici medici specialisti tra cui:

- Endocrinologi
- Pediatri
- Neurochirurghi
- Neuroradiologi
- Radioterapisti
- Oftalmologi
- Oncologi
- Chirurghi maxillo-facciali/Otorinolaringoiatri
- Genetisti
- infermieri professionali e *case manager*

Copia

3. RIFERIMENTI NORMATIVI

- Piano Nazionale della Cronicità. Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016
- Delibera di Giunta Regionale n. 626 del 30 ottobre 2018 “Programma di miglioramento e riqualificazione (art. l, comma 385 e ss. Legge 11 dicembre 2016 n. 232) Intervento 2.1 Telemedicina nelle Reti Ospedaliere dell'Emergenza. Attivazione della piattaforma "ADVICE" per il teleconsulto fra centri "Hub" e "Spoke" delle Reti dell'Emergenza, Tempo-dipendenti e delle Malattie Infettive.”
- Regione Lazio, Direzione Salute ed integrazione sociosanitaria Determinazione 17 marzo 2020, n. G02813” Adozione del documento avente ad oggetto "Rete endocrino-metabolica nella Regione Lazio".
- Decreto del Commissario ad Acta 25 giugno 2020, n. U00081 “Piano di riorganizzazione, riqualificazione e sviluppo del Servizio Sanitario Regionale 2019-2021”. (Bollettino Ufficiale della Regione Lazio 30 giugno 2020 - N. 82)

- Decreto del Commissario ad Acta 22 luglio 2020, n. U00103 “Attivazione servizi di telemedicina in ambito specialistico e territoriale. Aggiornamento del Catalogo Unico Regionale (CUR).”
- Regione Lazio, Direzione Salute ed integrazione sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione, Determinazione 18 dicembre 2020, n. G15691. Linee di indirizzo per la stesura dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali - PDTA nella cronicità. 07/01/2021 - Bollettino Ufficiale della Regione Lazio - n. 2.
- Deliberazione di Giunta regionale n. 643 del 26.7.2022 “Approvazione del documento "Linee Guida generali di programmazione degli interventi di riordino territoriale della Regione Lazio in applicazione delle attività previste dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza e dal Decreto ministeriale 23 maggio 2022, n.77"

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO

1. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008;37:151–171.
2. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet. 2015 Aug 29;386(9996):913-27.
3. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015 Mar;44(1):71-8.
4. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumors: TSH-secreting adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct;23(5):597-606.
5. Kwancharoen R, Blitz AM, Tavares F, Caturegli P, Gallia GL, Salvatori R. Clinical features of sellar and suprasellar meningiomas. Pituitary. 2014 Aug;17(4):342-8.
6. Jane JA Jr, Laws ER. Craniopharyngioma. Pituitary. 2006;9(4):323-6.
7. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Dekkers OM. Clinical Practice Guidelines for the Management of Aggressive Pituitary Tumours and Carcinomas.
8. Pozza C, Graziadio C, Giannetta E, Lenzi A, Isidori AM. Management Strategies for Aggressive Cushing's Syndrome: From Macroadenomas to Ectopics. J Oncol. 2012;2012:685213. doi: 10.1155/2012/685213. Epub 2012 Aug 9.
9. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016 Jun;131(6):803-20.
10. Katznelson L, Laws ER, Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA. Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:3933–3951.

11. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. : Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(8):2807–31. 10.1210/jc.2015-1818.
12. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, Vance ML; Endocrine Society.. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Apr;96(4):894-904.
13. Jaffe CA. Clinically non-functioning pituitary adenoma. Pituitary. 2006;9(4):317-21.
14. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society.. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):273-88.
15. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, van der Lely AJ, Strasburger CJ, Lamberts SW, Ho KK, Casanueva FF, Melmed S; Acromegaly Consensus Group.. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. Nat Rev Endocrinol. 2014 Apr;10(4):243-8.
16. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. Eur Thyroid J. 2013 Jun;2(2):76-82.
17. Gilbert R, Lim EM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. Clin Biochem Rev. 2008 Aug;29(3):103-6.
18. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Jul;4(7):611-29. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3. Epub 2016 May 10.
19. Müller HL. Craniopharyngioma. Handb Clin Neurol. 2014;124:235-53.
20. Losa M, Picozzi P, Motta M, Valle M, Franzin A, Mortini P. The role of radiation therapy in the management of non-functioning pituitary adenomas. J Endocrinol Invest. 2011 Sep;34(8):623-9.
21. Barker FG 2nd1, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors in the United States, 1996 –2000: Mortality, Morbidity, and the Effects of Hospital and Surgeon Volume. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Oct;88(10):4709-19.
22. Ferrigno R, Hasenmajer V, Caiulo S, Minnetti M, Mazzotta P, Storr HL, Isidori AM, Grossman AB, De Martino MC, Savage MO. Paediatric Cushing's disease: Epidemiology, pathogenesis, clinical management and outcome. Rev Endocr Metab Disord. 2021 Jan 30.
23. C. Villa, A. Vasiljevic, M. L. Jaffrain-Rea, O. Ansorge, S. Asioli, V. Barresi, L. Chinezu, M. P. Gardiman A. Lania, A. M. Lapshina, L. Poliani, L. Reiniger, A. Righi, W. Saeger, J. Soukup, M. Theodoropoulou S. Uccella, J. Trouillas, F. Roncaroli. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. Virchows Archiv 2019.

REGIONE LAZIO

5. LE MODALITÀ OPERATIVE DEL PDTA

5.1 I CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Il PDTA è dedicato a tutti i pazienti adulti con patologia neoplastica della regione ipotalamo-ipofisaria nota o sospetta (si veda Tabella 1) con:

- Riscontro radiologico di una massa in regione ipotalamo-ipofisaria
- Segni o sintomi suggestivi di ipersecrezione o iposecrezione ormonale
- Alterazioni suggestive degli esami di primo livello

5.2 DESCRIZIONE DEL PERCORSO

L'acceso al PDTA del paziente, potrà avvenire attraverso la prescrizione, da parte delle seguenti figure:

- Medico di Medicina Generale (MMG)
- Medico specialista ambulatoriale o ospedaliero
- Medico di pronto soccorso

della prestazione, in modalità dematerializzata, di:

- prima visita endocrinologica (codice CUR 89.7_18), in classe di priorità Breve o Differibile e la prestazione tracciante (DTIPO_1), quesito diagnostico: sospetta neoplasia regione ipofisaria.

La visita sarà prenotabile su agende dedicate, prenotabili da call center regionale (069939), le quali conterranno la prestazione tracciante DTIPO_1.

Tutte le successive prestazioni previste nel PDTA dovranno essere prescritte, in modalità dematerializzata, dallo specialista, gestite dal *case manager* e prenotate su agende di continuità interne, visibili e non prenotabili da *call center* regionale.

Tutte le prescrizioni previste nel PDTA, ad eccezione degli esami di laboratorio, dovranno contenere la prestazione tracciante DTIPO_1.

Il *case manager* farà da collegamento e supporto al paziente per le attività amministrative collegate alla patologia (es. rilascio esenzione, etc).

A- Valutazione endocrinologica

I/le pazienti con patologia neoplastica della regione sellare o con alto sospetto di patologia devono essere valutati dal punto di vista endocrinologico con esame clinico accurato rapportato all'età ed allo

stadio puberale del soggetto e successivamente mediante esami di primo livello. Solo in base ai risultati degli esami di primo livello, integrati dalla valutazione clinica, si procederà agli esami di secondo e/o terzo livello (da effettuare presso centri ospedalieri selezionati).

In casi selezionati, in relazione a determinanti di vulnerabilità che possano influenzare il rischio di aggravamento di malattia, può essere indicata l'esecuzione di un *day hospital* diagnostico per la tutela della fragilità del/della paziente.

Tempo massimo stimato per la presa in carico: 8 settimane

Esami di primo livello

Gli esami di primo livello sono volti a valutare eventuali ipersecrezioni ormonali o deficit ormonali e sono riassunti in Tabella 2, affiancati, in parentesi dai codici CUR. Tali esami possono essere richiesti anche dal Medico di Medicina Generale e dal Pediatra di Libera Scelta.

Tabella 2 - Esami di primo livello
TSH* (90.42.1)
FT3* (90.43.3)
FT4* (90.42.3)
ACTH (90.15.2)
CORTISOLO (90.15.3)
IGF-1°
PROLATTINA (90.38.2)
LH (90.32.3)
FSH (90.23.3)
Estradiolo (nel sesso femminile) (90.19.2)/ Testosterone totale (nel sesso maschile) (90.41.3)
Na (90.40.4)
K (90.37.4)
Osmolarità sierica §
Osmolarità urinaria §
Glicemia (90.27.1)

* In questa tipologia di pazienti non può essere impiegato il TSH reflex (90.41.8).
° al momento non presente nel CUR.
§ al momento non presente nel CUR, può essere calcolata

Tra le valutazioni di primo livello rientra quella del bilancio idrico del/la paziente, dove possibile.

Esami di secondo e terzo livello

Sulla base della valutazione clinica e dell'esito degli esami di primo livello, lo/a specialista endocrinologo/pediatra prescriverà eventuali esami di secondo livello.

Sospetto prolattinoma

In caso di sospetto clinico di prolattinoma e riscontro di livelli di prolattina elevati si potrà procedere al dosaggio seriato della prolattina con ago cannula inserita ai tempi 0-15-30 minuti ed eventualmente

al dosaggio della macroprolattina (90.38.2). In caso di discrepanza tra le dimensioni della lesione e i moderati livelli di prolattina, si dovrà ripetere il dosaggio dopo diluizione 1:100 (escludere l'effetto hook).

Sospetta acromegalia o gigantismo

In caso sospetto clinico di acromegalia o gigantismo e riscontro di IGF-1 (90.40.7) elevato (rispetto al range di normalità per età) si dovrà procedere a test di conferma con carico orale di glucosio – OGTT (75 g) per dosaggio del GH e glicemia ai tempi 0-30-60-90-120 minuti (90.26.5_0, 90.35.1). In casi selezionati, quali i/le pazienti affetti/e da diabete mellito, può essere eseguito il ritmo del GH durante la giornata (codice 9059; CUR: 90.35.1).

Sospetta malattia di Cushing

In caso di elevati valori di ACTH e quindi sospetta malattia di Cushing, in accordo con le linee guida, è necessario eseguire almeno due indagini tra le seguenti, dopo aver escluso l'assunzione di glucocorticoidi esogeni:

- Cortisolo libero urinario 2 misurazioni (90.15.3)
- Cortisolo salivare notturno 2 misurazioni (90.15.3)
- Test di soppressione overnight al desametasone (1 mg ore 23.00) (90.15.3)
- Test al desametasone a basse dosi (0.5 mg ogni 6 ore per due giorni nell'adulto o 20-30 mcg/kg/die nel bambino con peso inferiore a 30 kg) (90.15.3)

In base ai valori di ACTH e della valutazione neuroradiologica si definirà l'origine dell'ipercortisolismo.

Eventualmente, a giudizio dell'endocrinologo/a o del pediatra, possono essere eseguiti come esami di terzo livello, per la conferma di sede nelle forme ACTH dipendenti:

- est di soppressione al desametasone ad alte dosi (CUR 90.15.2)
- Cateterismo dei seni petrosi
- Test al CRH (CUR 90.15.2; 90.15.3)

Sospetta insufficienza corticosurrenalica

In caso di sospetto clinico di insufficienza corticosurrenalica e di valori di cortisolo basale né francamente suggestivi di insufficienza surrenalica né di sufficienza, è indicata l'esecuzione di un test al tetracosactide, con valutazione del cortisolo dopo 30 ed eventualmente 60 minuti dalla somministrazione di 1 o 250 mcg di tetracosactide (99.24.1; 90.15.3).

Sospetto TSHoma

In caso di segni e sintomi compatibili con ipertiroidismo è suggestivo di TSHoma il riscontro di elevati o inappropriatamente normali livelli di TSH associati a frazioni libere (FT3, FT4) elevate.

Sospetto diabete insipido

In caso di sospetto clinico di diabete insipido e riscontro di alterazioni del bilancio idrico, degli elettroliti e dell'osmolarità sierica e urinaria può essere richiesto un test di assetamento al fine di porre diagnosi differenziale tra la polidipsia primaria e il diabete insipido. La risposta alla vasopressina configura un quadro di diabete insipido centrale.

Tempo massimo stimato per l'esecuzione degli esami dinamici di secondo e terzo livello: 6 settimane

B– Valutazione neuroradiologica

I/le pazienti con sospetta neoplasia della regione ipotalamo-ipofisaria dovrebbero essere sottoposti/e ad una risonanza magnetica (codice CUR 88.91.1_2*)* con uno specifico protocollo (che includa almeno la valutazione coronale e sagittale in T1 e T2 pre-contrasto, la valutazione coronale e sagittale in T1 post somministrazione di mezzo di contrasto e le sequenze dinamiche) al fine di delineare la natura e l'estensione della massa. La valutazione della funzionalità renale è necessaria prima della somministrazione di mezzo di contrasto (90.16.3).

Tempo massimo stimato: 4-12 settimane in rapporto alla gravità dei sintomi

C. Valutazione oculistica

I/le pazienti che presentano una massa che si approssima o comprime il nervo ottico o il chiasma ottico o che infiltra il seno cavernoso devono essere sottoposti/e ad una valutazione oculistica (visita oculistica di controllo, (codice CUR 89.01_50) con esame del campo visivo, anche in assenza di sintomi, eventualmente integrata da una valutazione ortottica al fine di identificare eventuali deficit del campo visivo o dei nervi oculomotori.

Tempo massimo stimato: 4 settimane

D. Valutazione genetica

Nei casi clinicamente indicati (storia familiare, esordio in età giovanile, presenza di più neoplasie o quadro sindromico) può essere richiesta una visita genetica di controllo (89.01_54, 89.01_96) per escludere le principali forme familiari associate a tumori ipofisari.

E- Valutazione multidisciplinare

I centri che si occupano di neoplasie della regione ipotalamo-ipofisaria devono avere dei gruppi multidisciplinari dedicati, che si riuniscano con una cadenza che assicuri nell'arco di un mese una valutazione del/la paziente, anche per via telematica, e che comprendano molteplici medici specialisti tra cui:

- Endocrinologi
- Pediatri
- Neurochirurghi
- Neuroradiologi
- Radioterapisti
- Oftalmologi

Copia

- Oncologi
- Chirurghi maxillo-facciali/Otorinolaringoiatri
- Genetisti

Le riunioni potranno anche essere svolte utilizzando i servizi previsti dalla telemedicina.

Ove possibile, partecipano alle riunioni anche i medici in formazione specialistica e il personale infermieristico dedicato (c*ase manager*).

Nel corso della riunione:

- Si svolge la discussione dei casi clinici e la pianificazione del percorso terapeutico personalizzato per il/la paziente;
- Il caso della paziente viene presentato dallo/a specialista che ha in carico il/la paziente;
- Si programmano gli accertamenti e gli interventi terapeutici successivi.

La seduta si conclude con la compilazione di un verbale che deve contenere le seguenti informazioni:

- Dati anagrafici, anamnestici e clinici del/la paziente;
- Referti degli esami effettuati;
- Decisioni prese circa le strategie diagnostiche e terapeutiche;
- Nominativi del personale coinvolto nella riunione.

Il verbale viene quindi sottoscritto dai/dalle referenti presenti alla riunione multidisciplinare e viene inserito nella cartella clinica diventandone, quindi, parte integrante. Tutte le fasi assistenziali successive alla riunione multidisciplinare (visite, intervento chirurgico, ecc.) sono seguite e documentate mediante aggiornamento continuo del verbale.

Tempo massimo stimato: 16 settimane dalla presa in carico del paziente

5.3 TERAPIA

5.3.1TERAPIA CHIRURGIA

Indicazioni

- Adenomi secernenti e non secernenti con apoplessia ipofisaria o sintomi compressivi (compressione del chiasma ottico, deficit dei nervi oculomotori)
- Adenomi ipofisari secernenti (ACTH, GH, TSH, gonadotropine)
- Prolattinoma resistente a terapia medica
- Meningiomi della regione sellare
- Craniofaringiomi
- Carcinomi ipofisari
- Cisti della tasca di Rathke (sintomatiche)
- Donne con desiderio di gravidanza e massa sellare in vicinanza del chiasma ottico

- Metastasi
- Altre masse della regione ipotalamo-ipofisaria

Tipo di intervento chirurgico

Il gruppo multidisciplinare deve comprendere un medico specialista in neurochirurgia esperto nella chirurgia della regione ipotalamo-ipofisaria (che esegua almeno 25 interventi annui) ed esperto/a nell'utilizzo delle tecniche endoscopiche e microchirurgiche (intervento per via transfenoidale codice 0762; intervento per via transfrontale, mediante craniotomia 0761).

Tempo massimo stimato per ricovero in elezione: 12 settimane dalla decisione multidisciplinare

Valutazione preoperatoria

Tutti i/le pazienti devono essere sottoposti alle seguenti valutazioni:

- Rivalutazione endocrinologica, al fine di impostare l'eventuale terapia sostitutiva e di modificarla in modo appropriato ove necessario (ad esempio durante l'intervento chirurgico)
- Valutazione maxillo-facciale (codice 89.01_10, 89.01_70), al fine di escludere eventuali patologie che possano ostacolare l'esecuzione dell'intervento chirurgico (in caso di accesso transfenoidale)
- Valutazione oculistica, (codice 89.01_50) ortottica e del campo visivo, ove sia trascorso del tempo dalla valutazione precedente oppure se clinicamente indicato.

Esame istologico del campione operatorio

I pezzi chirurgici sono posti in formalina neutra tamponata al 10% entro un'ora dall'asportazione ed inviati nel più breve tempo possibile al Laboratorio di Anatomia Patologica.

Il referto dovrebbe includere almeno le seguenti informazioni:

- **Descrizione macroscopica del pezzo operatorio**
  - Dimensioni
  - Valutazione macroscopica
- **Descrizione microscopica della neoplasia**
  - <u>In caso di adenoma o carcinoma ipofisario:</u>
    - Immunoistochimica per tropine ipofisarie
    - Numero di mitosi per campo
    - Ki 67
    - Espressione di p53
    - Fattori di trascrizione
    - Citocheratine
    - Marcatori neuroendocrini
    - Espressione recettoriale (in casi selezionati)
    - Metilazione del promotore del gene che codifica per la Metilguanina -DNA metiltransferasi (MGMT) (in casi selezionati)
  - <u>In caso di altre neoplasie:</u>

- Istotipo in accordo alla classificazione WHO
- Grado istologico in accordo alla classificazione WHO
- Eventuali altri parametri in accordo alle linee guida di riferimento

Il laboratorio di Anatomia Patologica deve superare annualmente i controlli di qualità previsti dalla società italiana di Anatomia Patologica per quanto riguarda l'appropriatezza delle colorazioni immunoistochimiche, nonché della loro valutazione.

Tempo massimo stimato per la consegna del referto istologico: 4 settimane dall'intervento chirurgico

Valutazione postoperatoria

Il/la paziente sottoposto/a ad intervento chirurgico della regione ipotalamo-ipofisaria deve essere strettamente seguito/a nel postoperatorio per monitorare gli eventuali deficit ormonali insorti dopo l'intervento e adeguare la terapia medica. Dovranno essere eseguiti tutti o parte degli esami che rientrano nella valutazione di primo livello (vedi sopra). Inoltre, è raccomandata l'esecuzione del bilancio idrico giornaliero e un controllo degli elettroliti, la cui frequenza varierà caso per caso.

Inoltre al/la paziente deve essere garantita una valutazione maxillo-facciale o otorinolaringoiatrica post-operatoria (codice 89.01_10, 89.01_70 e 89.01_39, 89.01_88, rispettivamente).

5.3.2 – TERAPIA MEDICA

Malattia di Cushing

La terapia medica è indicata nei/nelle pazienti in cui l'intervento chirurgico di exeresi dell'adenoma ACTH-secernente non sia risultato risolutivo o come terapia neoadiuvante nei casi in cui il debulking della massa dovuto alla terapia medica può permettere una completa asportazione dell'adenoma (downstaging) o per ridurre i livelli di cortisolo in attesa dell'intervento chirurgico, al fine di ridurre il rischio perioperatorio dovuto all'ipercortisolismo o nei casi in cui il/la paziente non voglia sottoporsi ad intervento chirurgico per scelta personale o non possa sottoporsi ad intervento chirurgico per comorbilità.

La terapia medica si basa sull'uso dei seguenti farmaci:

- Dopamino-agonisti (cabergolina)
- Analoghi della somatostatina (pasireotide)
- Inibitori della steroidogenesi surrenalica (metirapone, ketoconazolo)
- Antagonisti dei recettori dei glucocorticoidi (mifepristone)
- Inibitore della 11β-idrossilasi (osilodrostat)

Acromegalia e gigantismo

La terapia medica nell'acromegalia e gigantismo è indicata nei/nelle pazienti con macroadenoma in cui l'intervento chirurgico di exeresi dell'adenoma GH-secernente non sia risultato risolutivo o come terapia neoadiuvante nei casi in cui il debulking della massa dovuto alla terapia medica possa permettere una completa asportazione dell'adenoma (downstaging) o nei casi in cui il/la paziente non

voglia sottoporsi ad intervento chirurgico per scelta personale o non possa sottoporsi ad intervento chirurgico per comorbilità.

La terapia medica si basa sull'uso dei seguenti farmaci:

- Dopamino-agonisti (cabergolina)
- Analoghi della somatostatina (octreotide, lanreotide, pasireotide)
- Antagonisti dei recettori del GH (pegvisomant)

Prolattinoma

In caso di adenoma ipofisario prolattino-secernente la terapia medica con dopamino-agonisti (cabergolina, bromocriptina) è la terapia di scelta, in grado di normalizzare i valori della prolattina e di ridurre la massa adenomatosa. L'intervento chirurgico viene eseguito solo in caso di resistenza alla terapia medica o nei casi in cui sia necessaria una rapida riduzione della massa (ad esempio per presenza di sintomi compressivi sul chiasma ottico, sui nervi oculomotori o sui vasi).

TSHoma

La terapia medica può avvalersi dell'impiego degli analoghi della somatostatina.

Carcinoma ipofisario

La terapia del carcinoma ipofisario può avvalersi dell'agente alchilante temozolomide.

Germinoma

La terapia del germinoma si basa sull'impiego di schemi di chemioterapia che includano derivati del platino.

Lesioni metastatiche

La terapia medica delle lesioni metastatiche della regione ipotalamo-ipofisaria varia a seconda del tipo di neoplasia primitiva e delle condizioni generali del paziente e necessita di una valutazione oncologica specifica.

Tempo massimo stimato per l'inizio della terapia medica: 2 settimane dalla decisione multidisciplinare

Terapia sostitutiva per ipopituitarismo secondario

I/le pazienti con neoplasia della regione ipotalamo-ipofisaria possono sviluppare uno o più deficit dell'ipofisi anteriore o posteriore, come conseguenza della compressione dell'ipofisi sana da parte della massa o come esito dell'intervento neurochirurgico o della radioterapia. In questi casi deve essere instaurata una specifica terapia sostitutiva e deve essere predisposto un idoneo follow-up in ambiente endocrinologico.

5.3.3 – RADIOTERAPIA

(visita di controllo radioterapica codice 89.01_46, 89.01_92; radioterapia stereotassica codice 92.24.4).

Copia

Adenomi e carcinomi ipofisari

La radioterapia viene in genere utilizzata come trattamento di terza linea dopo fallimento dell'intervento chirurgico e della terapia medica (ove indicata).

La radioterapia può anche essere utilizzata in caso di fallimento della terapia medica in pazienti che non possono essere sottoposti/e ad intervento chirurgico per la presenza di comorbilità.

Craniofaringioma

La radioterapia è utilizzata successivamente alla terapia chirurgica nei/nelle pazienti con craniofaringioma per prevenire e/o trattare eventuali recidive.

Germinoma

La radioterapia può essere utilizzata in associazione alla chemioterapia nei/nelle pazienti con germinoma.

Meningioma

La radioterapia è indicata nei/nelle pazienti affetti/e da meningioma non adeguatamente trattato dalla chirurgia o che non possano essere sottoposti a chirurgia per la presenza di comorbilità.

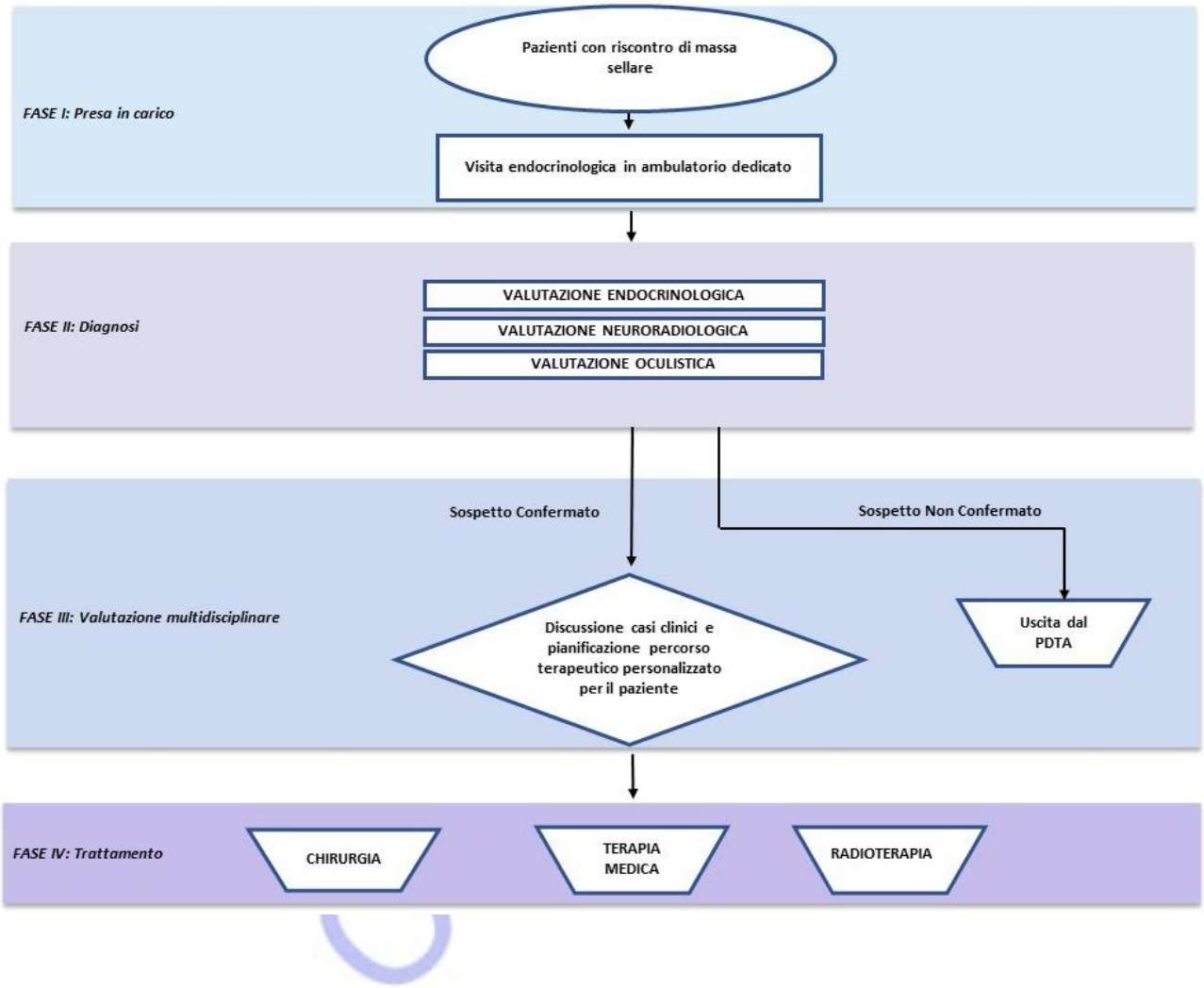
Tempo massimo stimato per la presa in carico: 8 settimane

5.3.4 – CASI SELEZIONATI CHE NECESSITANO DI SOLO FOLLOW-UP

I/le pazienti affetti/e da adenomi ipofisari che non necessitano di chirurgia (poiché non causano deficit visivi, oftalmoplegia, deficit neurologici, apoplessia ipofisaria o non secernenti) possono, a giudizio clinico, non essere sottoposti/e ad alcun trattamento (medico, chirurgico o radioterapico) ed essere sottoposti/e a follow-up, dopo aver discusso con il/la paziente i possibili rischi e benefici dei vari approcci terapeutici disponibili. In particolare, il rischio di apoplessia ipofisaria, per quanto basso, non è preconizzabile a priori e il/la paziente deve esserne messo/a a conoscenza. Le linee guida indicano l'esecuzione di una RM di controllo a 6 mesi dalla precedente in caso di macroadenoma (neoplasia superiore a 1 cm di diametro) e a 12 mesi dalla precedente in caso di microadenoma (neoplasia inferiore a 1 cm di diametro). Nei/nelle pazienti in cui la lesione non aumenta di dimensioni è suggerito ripetere un'ulteriore RM ogni anno per i macroadenomi e ogni 1-2 anni per i microadenomi nei successivi 3 anni e successivamente in maniera meno frequente.

REGIONE LAZIO

5.4 - FLOW-CHART



5.5 – MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

	FIGURE PROFESSIONALI										
	Endocrinologo/a	Patologo/a Clinico	Neuroradiologo/a	Neurochirurgo/a	Radioterapista	Oncologo	Anatomo Patologo/a	Gruppo multidisciplinare	Chirurgo/a maxillo-facciale	Oculista	Case manager
Valutazione Endocrinologica	R										C
Prescrizione Esami	R										
Esecuzione Esami di Laboratorio		R									
Valutazione Radiologica			R								C
Valutazione Chirurgica				R							C
Valutazione Oculistica										R	C
Decisione terapeutica	C	C	C	C	C	C	C	R	C	C	C
Trattamento Chirurgico	C			R					C		C
Esecuzione esame istologico							R				
Trattamento medico	R					R					C
Radioterapia					R						C

R = responsabile; C = coinvolto

Copia

6. COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO

Nell'organizzazione del PDTA a livello aziendale, è opportuno coinvolgere, così come è stato fatto a livello regionale, le Associazioni di volontariato che rappresentano un interlocutore privilegiato già dalle fasi progettuali e organizzative degli interventi; il loro coinvolgimento, infatti, contribuisce a migliorare la qualità dei servizi sanitari. La partecipazione delle associazioni alla governance sanitaria può esprimersi attraverso l'attivismo civico volto a tutelare i diritti dei cittadini e promuoverne l'empowerment di comunità e/o un diretto coinvolgimento a tutti i livelli istituzionali e decisionali.
Le associazioni sono le prime ad intercettare i bisogni inespressi dei malati e favorire iniziative per rispondervi.
Nello specifico vengono riconosciute alle organizzazioni di volontariato un ruolo rilevante nelle attività di informazione, formazione, assistenza, supporto, valutazione della qualità delle strutture e dei percorsi, *advocacy* e azioni di *lobbing.*

7. I SISTEMI INFORMATIZZATI

Al fine di ottimizzare la gestione dei/le pazienti con NEN nota o sospetta sarà utilizzata una cartella elettronica condivisa in modo da evitare che si ripetano accertamenti già eseguiti o che le informazioni ottenute e raccolte nel primo livello debbano essere nuovamente trascritte in corso di visita presso il centro di secondo livello.

7.1 FASCICOLO SANITARIO ELETTRONICO

I referti delle prestazioni erogate nel PDTA saranno inseriti nel fascicolo sanitario elettronico dell'utente (FSE), dalla visita di accesso alle prestazioni diagnostiche. Al momento attuale vengono inseriti nel FSE i referti degli esami di laboratori e delle tele visite effettuate attraverso SISMED. Anche a seguito degli interventi del PNRR sia a livello regionale che a livello nazionale il FSE è in continua evoluzione e sono in continua implementazione le tipologie di referti che potranno essere inseriti nello stesso.

8. IL MONITORAGGIO DEL PDTA

8.1 INDICATORI

La corretta applicazione del PDTA verrà valutata sulla base di alcuni indicatori di processo. Si stima che almeno l'80% dei/delle pazienti possa effettuare le seguenti procedure entro il tempo massimo stabilito:

1. Esecuzione visita endocrinologica in ambulatorio dedicato entro 8 settimane
2. Esecuzione esame di radiologia tradizionale (RM, TC in caso di controindicazioni all'esecuzione della RM) entro 12 settimane
3. Discussione multidisciplinare del caso: entro 16 settimane dalla presa in carico
4. Inizio terapia medica: entro 2 settimane dalla decisione multidisciplinare
5. Tempo di attesa massimo per ricovero in elezione per terapia chirurgica: entro 12 settimane dalla decisione multidisciplinare

9. DIFFUSIONE DEL PDTA

E' prevista una strategia di diffusione che prevede incontri per conferire importanza, condivisione e visibilità al processo di cambiamento/innovazione introdotto dal PDTA sia all'interno delle strutture sanitarie coinvolte sia all'esterno. La diffusione alle strutture coinvolte, agli operatori, ai pazienti, associazioni e ad altri *stakeholder* avverrà attraverso modalità di comunicazione con i canali tradizionali e con modalità diverse (sito web, piani formativi, incontri ad hoc) che prevedono anche "interventi di informazione e di educazione alla salute" rivolte alla popolazione, ai pazienti, loro

associazioni e famigliari, in modo tale che il paziente sia informato sulle opportunità offerte dal PDTA.

10. GLOSSARIO E ACRONIMI

ACTH: corticotropina
CRH ormone di rilascio della corticotropina
FSH: ormone follicolo-stimolante
GH: ormone somatotropo
LH: ormone luteinizzante
PDTA: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PRL: prolattina
RM: risonanza magnetica
TC: tomografia computerizzata
TSH: ormone tireotropo
CUR: Catalogo Unico Regionale delle prestazioni di specialistica ambulatoriale

Copia

REGIONE LAZIO

Allegato 8

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE (PDTA)

NEOPLASIE NEUROENDOCRINE.

REV. APRILE 2023

Redattori: Andrea M. Isidori, Vincenzo Toscano, Marialuisa Appetecchia, Paolo Zuppi, Marco Cappa; Maria Teresa Fonte, Maria Grazia Tarsitano, Lina Delle Monache, Giulio Nati, Andrea Lenzi.

Revisori del documento: Massimo Annicchiarico, Monica Foniciello, Guendalina Durante, Michelangelo Bartolo, Silvia Scalmana, Sergio Ribaldi.

REGIONE LAZIO

SOMMARIO

1. PREMESSA E SCOPO 4
1.1. I criteri per la scelta del problema di salute 4
1.2 La valutazione del bisogno assistenziale 5
2. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI 5
2.1 I Centri e le Strutture coinvolte 5
2.2 IL RUOLO DELLA TELEMEDICINA 7
3. RIFERIMENTI NORMATIVI 8
4. EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO 9
5. LE MODALITÀ OPERATIVE DEL PDTA 10
5.1 Criteri di inclusione/esclusione 10
5.2 DESCRIZIONE DEL PERCORSO 10
5.2.1. Valutazione gastroenterologica/oncologica 11
5.2.2. Valutazione radiologica convenzionale 13
5.2.3. Valutazione medicina nucleare 13
5.2.4. Valutazione Endoscopica 14
5.2.5. Valutazione multidisciplinare 14
5.2.6. Terapia chirurgica 15
5.2.7 – Terapia medica 18
5.2.7 - Terapia Radiorecettoriale 21
5.2.8 - Radioterapia 21
5.2.9 - Follow-up e screening delle sindromi e delle patologie associate 21
5.2.10 Valutazione genetica 21
5.3 Flow-chart 22
5.4 Matrice Delle Responsabilità 23
6. Coinvolgimento e partecipazione dei cittadini e associazioni di volontariato 24

Copia

REGIONE LAZIO

7. I SISTEMI INFORMATIZZATI 24

8. IL MONITORAGGIO DEL PDTA..... 25

8.1 Indicatori..... 25

9. DIFFUSIONE DEL PDTA..... 25

10.GLOSSARIO E ABBREVIAZIONI 25

Copia

REGIONE LAZIO

1. PREMESSA E SCOPO

1.1. I CRITERI PER LA SCELTA DEL PROBLEMA DI SALUTE

Le neoplasie neuroendocrine (NEN) sono abitualmente considerate neoplasie rare se confrontate, in termini di incidenza, con le neoplasie della stessa sede ad origine embriologica differente. Tuttavia, gli studi epidemiologici eseguiti sui registri SEER negli Stati Uniti hanno evidenziato un notevole aumento dell'incidenza delle NEN da 1 a 5 nuovi casi/100.000 abitanti/anno. In particolare, la prevalenza delle NEN del tratto gastroenteropancreatico (GEP-NEN) è di 35 casi/100.000 abitanti, seconda solo all'adenocarcinoma del colon-retto. L'incidenza, delle NEN polmonari, invece varia tra 0.2-2/100.0000 popolazione/anno, con un aumento osservato della prevalenza, negli ultimi 30 anni, di circa il 6%. Tra le NEN, inoltre, vanno annoverate il carcinoma midollare della tiroide, i feocromocitomi, i paragangliomi e i merkeliomi. Tutte le NEN possono essere parte di sindromi familiari, quali ad esempio le MEN1, MEN2A, MEN2B e MEN4, la neurofibromatosi di tipo 1, la sindrome di Von Hipple Lindau, le sindromi da Paragangliomi. Considerate globalmente, tutte le NEN costituiscono un problema rilevante per la salute pubblica.

Tabella 1. Classificazione GEP NEN 2019

Diagnosi	Differenziazione	Grado	Indice mitotico	Ki67
Tumore Neuroendocrino (NET)	Ben differenziato	1	<2/10HPF	≤ 2%
Tumore Neuroendocrino (NET)	Ben differenziato	2	2-20/10HPF	3-20%
Tumore Neuroendocrino (NET)	Ben differenziato	3	>20	> 20%
Carcinoma neuroendocrino (NEC)	Poco differenziato	-	>20/10HPF	>20%
Neoplasie miste non neuroendocrine-neuroendocrine (MiNEN)	Poco differenziato/ Ben differenziato	-	-	-

Tabella 2. Classificazione NEN Polmone 2017

Diagnosi	Differenziazione	Indice mitotico	Necrosi
Carcinoide tipico	Ben differenziato	≤2/10HPF	Assente
Carcinoide atipico	Ben differenziato	2-10/10HPF	Incostante/focale
Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule	Scarsamente differenziato	>10/10HPF	Estesa
Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule	Scarsamente differenziato	>10/10HPF	Estesa

REGIONE LAZIO

1.2 LA VALUTAZIONE DEL BISOGNO ASSISTENZIALE

Le principali Linee Guida Internazionali sulla diagnosi e terapia di tali neoplasie mettono in luce come sia fondamentale una gestione multidisciplinare dei/delle pazienti affetti/e da NEN, non potendo identificare un/a singolo/a specialista come unica figura di riferimento per il/la paziente. Sfortunatamente l'iter diagnostico delle NEN spesso necessita di procedure complesse, eseguibili solo presso alcuni centri. Inoltre, la sequenza con cui tali accertamenti dovrebbero essere eseguiti è rilevante per poter ridurre le procedure non necessarie e i costi, evitando di ritardare l'iter diagnostico.

Tale raccomandazione è stata anche sottolineata dall'ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) che periodicamente identifica i centri di eccellenza per la gestione di tali neoplasie sulla base di vari criteri, tra cui l'organizzazione interna del Centro e il numero di/delle pazienti seguiti/e ogni anno.

Il PDTA delle NEN si prefigge pertanto lo scopo, da una parte, di facilitare ed abbreviare l'iter diagnostico dei/delle pazienti con diagnosi accertata o sospetta di NEN, riducendo i tempi di attesa per le singole prestazioni attraverso la creazione di slot dedicati con prenotazione diretta. Inoltre, le varie opzioni terapeutiche per ogni singolo/a paziente verranno discusse collegialmente in un'unica riunione multidisciplinare rendendo più rapida la definizione dell'iter terapeutico; tali pazienti potranno inoltre avvalersi di percorsi assistenziali dedicati.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI

2.1 I CENTRI E LE STRUTTURE COINVOLTE

Il PDTA riguarda i centri coinvolti nella gestione delle neoplasie neuroendocrine, fornendo appositi percorsi all'interno delle proprie strutture che comprendano prestazioni riservate ai/alle pazienti affetti/e da neoplasia neuroendocrina, in agende dedicate. Ogni centro è in grado di fornire al/alla paziente, direttamente o mediante la creazione di reti sempre ad accesso diretto, tutti gli accertamenti diagnostici e le possibilità terapeutiche che potrebbero rendersi necessarie.

Sono coinvolte nell'erogazione del PDTA tutte le strutture specialistiche afferenti alla Rete endocrino regionale della Regione Lazio (documento G02813 del 17/03/2020 "Rete endocrino-metabolica nella Regione Lazio") in forma integrata con la medicina di territorio ed i servizi della prevenzione [Medico di Medicina generale (MMG), Distretti Sanitari, Case della Salute, Dipartimento di Prevenzione.

La Determinazione G02813 del 13.3.2020, riporta i criteri con i quali sono stati individuati i centri *Spoke* e *Hub*. In figura sono presenti le afferenze territoriali:

REGIONE LAZIO

ASL	HUB
Roma 1	
Roma 4	
Roma 5	A.O.U. P.A.GEMELLI
Roma 6	
Rieti	
Viterbo	
Roma 2	
Roma 3	A.O.U. PUI
Frosinone	
Latina	

Copia

Riguardo il PDTA per i soggetti con età 0-14 anni, l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù viene identificato come unico Hub regionale.

Destinatari del PDTA:

tutti/e i/le pazienti affetti/e da NEN nota (diagnosi posta presso altro centro) o sospetta sulla base del contesto clinico o del riscontro di neoformazione compatibile con la diagnosi di NEN o del riscontro di alterazioni dei marcatori neuroendocrini o perché portatori di alterazioni genetiche che possano aumentare il rischio di sviluppare una NEN.

REGIONE LAZIO

2.2 IL RUOLO DELLA TELEMEDICINA

Tra gli strumenti previsti nel PDTA, un ruolo di rilievo è svolto dai servizi di telemedicina

In accordo con le ultime "Linee Guida per i Servizi di Telemedicina – Requisiti funzionali e livelli di servizio" emanate dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Innovazione Tecnologica e la Transizione Digitale" (00658527 28/98/2022 DGSISS-MDS) e dal documento di programmazione regionale DGR n-643 del 26 luglio 2022), si individuano i seguenti servizi di telemedicina che possono essere integrati nei percorsi assistenziali dei PDTA:

- Televisita di controllo - comunicazione asincrona, con questionari che i pazienti potranno compilare, e sincrona, attraverso *videocall* tra il paziente e lo specialista o con il MMG/PLS;
- Teleconsulto Medico - richiesta di consulenza con modello *Hub-Spoke* tra medici;
- Teleconsulenza medico sanitaria - richiesta di teleconsulto a professioni sanitarie;
- Telemonitoraggio - il controllo, per pazienti selezionati, dei parametri vitali e clinici nel tempo con l'ausilio di *medical device* utilizzati dai pazienti stessi;
- Teleassitenza - servizi di telemedicina con il coinvolgimento attivo delle professioni sanitarie.

Per realizzare dei servizi di telemedicina, la Regione Lazio promuove l'uso dei propri applicativi:

- TELEADVICE per la teleconsulenza medica e la teleconsulenza medico sanitaria;
- LazioADVICE per il telemonitoraggio
- SISMED per le televisite.

Il servizio di Teleassistenza potrà utilizzare in modo diverso tutte le piattaforme citate.
Tali applicativi regionali sono in corso di continuo aggiornamento e saranno sempre più adattabili e customizzabili alle diverse esigenze cliniche ed organizzative anche dei percorsi dei PDTA. Come riportato nel DGR 643, ogni Azienda/Asl potrà individuare altre soluzioni tecnologiche che però dovranno, obbligatoriamente, dialogare con la piattaforma regionale ed osservare tutte le normative di interoperabilità, sicurezza e *privacy*, indicate nelle linee guida emanate da Agenas con particolare riguardo alle "indicazioni metodologiche per la perimetrazione delle proposte di PPP per la piattaforma nazionale di Telemedicina".
Nel servizio di telemonitoraggio si potranno anche inserire nuovi *medical device* per il controllo di particolari parametri vitali. A tal proposito si rimanda al documento "Definizione delle linee guida regionali per l'acquisto dei Device – COT" del 21/11/2022 che definisce i requisiti tecnici minimi d'interoperabilità tra i Device e le piattaforme digitali di telemedicina nazionali e regionali, (Determina G16240 del 24/11/2022).

Copia

REGIONE LAZIO

A seconda del modello organizzativo del PDTA potranno essere inseriti anche altri servizi di telemedicina quali la teleriabilitazione, la telerefertazione, ecc.
Il MMG/PLS ha la possibilità di interagire con i servizi di telemedicina accedendo ai servizi citati, visionando i referti dei teleconsulti o delle televisite e realizzando anche prestazioni di televisita con i propri assistiti come indicato nelle ultime linee guida sulla telemedicina.

3. RIFERIMENTI NORMATIVI

- Piano Nazionale della Cronicità. Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016
- Delibera di Giunta Regionale n. 626 del 30 ottobre 2018 “Programma di miglioramento e riqualificazione (art. l, comma 385 e ss. Legge 11 dicembre 2016 n. 232) Intervento 2.1 Telemedicina nelle Reti Ospedaliere dell'Emergenza. Attivazione della piattaforma "ADVICE" per il teleconsulto fra centri "Hub" e "Spoke" delle Reti dell'Emergenza, Tempo-dipendenti e delle Malattie Infettive.”
- Regione Lazio, Direzione Salute ed integrazione sociosanitaria Determinazione 17 marzo 2020, n. G02813” Adozione del documento avente ad oggetto "Rete endocrino-metabolica nella Regione Lazio".
- Decreto del Commissario ad Acta 25 giugno 2020, n. U00081 “Piano di riorganizzazione, riqualificazione e sviluppo del Servizio Sanitario Regionale 2019-2021”. (Bollettino Ufficiale della Regione Lazio 30 giugno 2020 - N. 82)
- Decreto del Commissario ad Acta 22 luglio 2020, n. U00103 “Attivazione servizi di telemedicina in ambito specialistico e territoriale. Aggiornamento del Catalogo Unico Regionale (CUR).”
- Regione Lazio, Direzione Salute ed integrazione sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione, Determinazione 18 dicembre 2020, n. G15691. Linee di indirizzo per la stesura dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali - PDTA nella cronicità. 07/01/2021 - Bollettino Ufficiale della Regione Lazio - n. 2.
- Deliberazione di Giunta regionale n. 643 del 26.7.2022 “Approvazione del documento "Linee Guida generali di programmazione degli interventi di riordino territoriale della Regione Lazio in applicazione delle attività previste dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza e dal Decreto ministeriale 23 maggio 2022, n.77"

REGIONE LAZIO

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO

1. O'Toole D, Kianmanesh R, Caplin M: ENETS 2016 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: An Update. Neuroendocrinology 2016;103:117–118
2. NCCN Neuroendocrine Tumors Version 2.2020
3. Aiom: Linee guida Neoplasie Neuroendocrine. Edizione 2017
4. Aiom: Linee guida Neoplasie Neuroendocrine. Edizione 2019
5. Wells SA et al., Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015 Jun;25(6):567-610
6. Caplin ME et al., Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. Annals of Oncology 26: 1604–1620, 2015
7. Perren et al: ENETS Consensus Guidelines for the standard of care in Neuroendocrine Tumors: Pathology - Diagnosis and Prognostic Stratification. Neuroendocrinology 2017;
8. Sundin et al.: ENETS Consensus Guidelines for standard of care in Neuroendocrine Tumours: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. Neuroendocrinology 2017;
9. Öberg et al.: ENETS Consensus Guidelines for standard of care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. Neuroendocrinology 2017.
10. Partelli S et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours, Neuroendocrinology 2017;
11. Kaltsas et al.: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors:
12. Pre- and perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumours. Neuroendocrinology 2017;
13. Pavel et al: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumours: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. Neuroendocrinology 2017;
14. Garcia-Carbonero et al: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumours: Systemic Therapy- Chemotherapy. Neuroendocrinology 2017;
15. Hicks et al.: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumours: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. Neuroendocrinology 2017;
16. Knigge et al.: ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. Neuroendocrinology 2017;
17. Kunz et al.: Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors. Pancreas. 2013 May ; 42(4): 557–577.

Copia

REGIONE LAZIO

5. LE MODALITÀ OPERATIVE DEL PDTA

5.1 CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Ogni singolo PDTA deve comprendere una via di accesso preferenziale per i pazienti affetti da NEN nota o sospetta, mediante la creazione di ambulatori dedicati. Il medico prescrittore (Medico di Medicina generale, il Pediatra di libera scelta, lo specialista ambulatoriale del territorio o ospedaliero o il medico di pronto soccorso) sulla base del sospetto clinico e/o degli esami di I livello potrà inviare i/le pazienti in modo rapido indicando la prestazione di ingresso al PDTA (visita endocrinologica 89.7_18) con un codice tracciante (DTNEN_1).

Ogni struttura avrà proprie modalità operative con cui avverrà la presa in carico del paziente (agende dedicate, visibili ma non prenotabili da call center, con il codice tracciante DTNEN_1).

Criteri di inclusione: pazienti affetti/e da NEN nota (diagnosi posta presso altro centro), o sospetta sulla base del contesto clinico o del riscontro di neoformazione compatibile con la diagnosi di NEN o del riscontro di alterazioni dei marcatori neuroendocrini o perché portatori di alterazioni genetiche che possano aumentare il rischio di sviluppare una NEN.

5.2 DESCRIZIONE DEL PERCORSO

L'acceso al PDTA del paziente, potrà avvenire attraverso la prescrizione, da parte delle seguenti figure:

- Medico di Medicina Generale (MMG),
- Medico specialista ambulatoriale o ospedaliero,
- Medico di pronto soccorso.

della prestazione, in modalità dematerializzata, di:

- prima visita endocrinologica (codice CUR 89.7_18), in classe di priorità Breve o Differibile e la prestazione tracciante (DTNEN_1), quesito diagnostico: sospetta neoplasia neuroendocrina

La visita sarà prenotabile su agende dedicate, prenotabili da call center regionale (069939), le quali conterranno la prestazione tracciante (DTNEN_1).

Tutte le successive prestazioni previste nel PDTA dovranno essere prescritte, in modalità dematerializzata, dallo specialista, gestite dal *case manager* e prenotate su agende di continuità interne, visibili e non prenotabili da *call center* regionale.

Tutte le prescrizioni previste nel PDTA, ad eccezione degli esami di laboratorio, dovranno contenere la prestazione tracciante DTNEN_1.Il *case manager* farà da collegamento e supporto al paziente per le attività amministrative collegate alla patologia (es. rilascio esenzione, etc).

REGIONE LAZIO

5.2.1. Valutazione gastroenterologica/oncologica

Tutti/e i/le pazienti con NEN o con alto sospetto di patologia devono essere valutati/e in ambito specialistico con esame clinico ed esami di primo livello. La visita endocrinologica di ingresso del PDTA, stabilirà, in base ai risultati della valutazione clinica e degli esami di primo livello, se eseguiti, la necessità di visita gastroenterologica (89.01_20, 89.01_77)/ oncologica (89.01_36, 89.01_86) e agli esami di secondo e/o terzo livello.

In casi selezionati, in relazione a determinanti di vulnerabilità che possano influenzare il rischio di aggravamento di malattia, può essere indicata l'esecuzione di un day hospital diagnostico per la tutela della fragilità del/della paziente.

Tempo massimo stimato per la presa in carico: 8 settimane

Esami di primo livello

Gli esami di primo livello, prescritti a tutti/e i/le pazienti durante la valutazione specialistica iniziale nell'ambito del PDTA, sono biomarcatori generali e specifici, volti a valutare eventuali ipersecrezioni ormonali. Un elenco dei marcatori con relativa indicazione clinica in base al sospetto diagnostico è presentato in Tabella 3. Tali marcatori, qualora risultino elevati alla diagnosi, potranno essere ripetuti nel corso del follow-up per valutare l'andamento della patologia e la risposta alle terapie impiegate, con cadenza variabile a seconda della gravità del quadro clinico (3-12 mesi). A giudizio clinico, alcuni marcatori possono essere richiesti durante il follow-up anche se risultati nella norma al momento della diagnosi.

Tabella 3 - Esami di primo livello (*codice 9059)*

Marcatore	**Indicazione clinica**
Marcatori generici	
Cromogranina A	Tutti i tipi di NEN
Enolasi Neurone Specifica (90.18.4)	NET metastatici, NEC, microcitomi, carcinoidi atipici
Marcatori specifici	
Acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA) urinario (90.02.1)	NET ben differenziati – Sindrome da carcinoide
Gastrina (90.26.1)	Gastrinoma/Sindrome di Zollinger Ellison
Insulina (90.29.1), C Peptide (90.11.1), Glicemia (90.27.1)	Insulinoma
Glucagone (90.26.3), Glicemia (90.27.1)	Glucagonoma
Metanefrine e Catecolamine (90.04.2_2, 90.04.2_3)	Feocromocitoma/paraganglioma
Calcitonina (90.11.5)	Carcinoma midollare della tiroide
PTH (90.35.5), calcemia (90.11.4), ACTH (90.15.2), Cortisolo (90.15.3), IGF1, Sodio sierico e urinario (90.40.4), osmolarità plasmatica e urinaria§	Sindrome paraneoplastica (NEN secernenti PTHrp, ACTH, GHRH, ADH)
NTpro-BNP (marcatore di disfunzione ventricolare) (90.21.2)	Sindrome da carcinoide

§ non presente nel CUR, possibile calcolarla.

REGIONE LAZIO

In casi selezionati sulla base del quadro clinico potranno essere richiesti i seguenti marcatori: polipeptide pancreatico (90.36.5); CEA (90.56.3); 5 metossitiramina.

Esami di secondo e terzo livello

Sulla base della valutazione clinica e dell'esito degli esami di primo livello, lo/a specialista prescriverà eventuali esami di secondo livello.

Sospetto insulinoma

La diagnosi di insulinoma è suggerita dalla triade di Whipple: 1) sintomi da ipoglicemia; 2) glucosio <40-55 mg/dl; 3) regressione dei sintomi dopo assunzione di glucosio. Per la diagnosi biochimica di insulinoma è necessario il riscontro di valori di glicemia < 40 mg/dl o 55 mg/dl in presenza di livelli di insulinemia > 3 U/L e C-peptide > 0.6 ng/ml in condizioni basali o durante test al digiuno a 72 h.

Sospetto Gastrinoma (Sindrome di Zollinger Ellison)

La diagnosi di sindrome di Zollinger-Ellison (ZES) si basa sul riscontro di elevati livelli di gastrina (codice CUR: 90.26.1), escludendo altre cause di ipergastrinemia (gastrite cronica atrofica, gastrite del fondo, infezione da Helicobacter Pylori, insufficienza renale cronica, sindrome dell'intestino corto, uso di inibitori di pompa protonica). Il *gold standard* è il test alla secretina, che conferma la diagnosi di ZES quando la gastrina, dopo iniezione endovenosa di secretina, aumenta rispetto ai livelli basali, con un delta di oltre 120 pg/ml.

Sospetta sindrome di Cushing da secrezione ectopica di ACTH

In caso di sospetta sindrome di Cushing, in accordo con le linee guida, è necessario eseguire almeno due indagini tra le seguenti, dopo aver escluso l'assunzione di glucocorticoidi esogeni:

- Cortisolo libero urinario 2 misurazioni (90.15.3)
- Cortisolo salivare notturno 2 misurazioni (90.15.3)
- Test di soppressione overnight al desametasone (1 mg ore 23.00) (90.15.3)
- Test al desametasone a basse dosi (0.5 mg ogni 6 ore per due giorni) (90.15.3)

In base ai valori di ACTH e alla valutazione radiologica si definirà poi l'origine dell'ipercortisolismo. Eventualmente, a giudizio dell'endocrinologo/a, possono essere eseguiti come esami di terzo livello:

- Test al CRH (CUR: 90.15.2; 90.15.3)
- Test di soppressione al desametasone ad alte dosi (CUR: 90.15.2)

Sospetta acromegalia da secrezione ectopica di GHRH

In caso di sospetto clinico di acromegalia e riscontro di IGF-1 elevato (rispetto al range di normalità per età e sesso) si dovrà procedere a test di conferma con carico orale di glucosio (75 g) e dosaggio del GH, glicemia ai tempi 0-30-60-90-120 minuti (CUR: 90.26.5_0, 90.35.1).
In casi selezionati, quali i/le pazienti affetti/e da diabete mellito, può essere eseguito il ritmo del GH durante la giornata (CUR: 90.35.1).

REGIONE LAZIO

Sospetto carcinoma midollare della tiroide
In caso di sospetto di carcinoma midollare (nodulo tiroideo associato ad elevati livelli sierici di calcitonina) si dovrà procedere con l'esecuzione di agoaspirato ecoguidato di nodulo tiroideo con esame citologico (codice 91.39.1) completato dal dosaggio della calcitonina su liquido di lavaggio (90.11.5) e dall'immunocitochimica per calcitonina. Per valori di calcitonina sierica borderline può essere indicato test di stimolo con calcio gluconato per calcitonina.

Sospetto feocromocitoma o paraganglioma
In caso di sospetto clinico di feocromocitoma o paraganglioma e riscontro di elevati livelli di normetanefrine, metanefrine e/o catecolamine nella raccolta delle urine delle 24 ore o su siero, potrà essere richiesto a giudizio clinico test di soppressione con clonidina.

Sospetta sindrome da carcinoide
In caso di sospetto clinico e/o biochimico di sindrome da carcinoide dovrà essere richiesto un ecocardiogramma per escludere un coinvolgimento cardiaco (cardiopatia da carcinoide).

Tempo massimo stimato per l'esecuzione degli esami dinamici di secondo e terzo livello: 8 settimane

5.2.2. Valutazione radiologica convenzionale

I/le pazienti con sospetta NEN devono essere sottoposti/e ad un imaging tradizionale morfologico (Tomografia Computerizzata, Risonanza Magnetica, ecografia addominale) con uno specifico protocollo, a seconda della localizzazione del tumore primitivo e di eventuali metastasi, al fine di delineare la natura e l'estensione di malattia.
La valutazione della funzionalità renale è necessaria prima della somministrazione di mezzo di contrasto iodato.
In caso di sospetto clinico di carcinoma midollare della tiroide deve essere eseguita l'ecografia della tiroide con accurato esame dei linfonodi del collo.
In età pediatrica le procedure radiologiche potranno essere effettuate in narcosi.

Tempo massimo stimato: 12 settimane dalla richiesta dell'esame

5.2.3. Valutazione medicina nucleare

Le indicazioni allo studio funzionale medico-nucleare delle NEN sono l'individuazione e la caratterizzazione del primitivo e delle eventuali lesioni metastatiche locoregionali e a distanza. L'imaging nucleare PET/TC, con traccianti recettoriali analoghi della somatostatina marcati con 68Gallium (68Ga-PET/TC) o con ^{18}F-DOPA (carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma, paraganglioma, insulinoma) trova impiego nella stadiazione e follow-up delle NEN. L'Octreoscan può essere utilizzato in alternativa alla 68Ga-PET/TC qualora questa non sia disponibile. In presenza

REGIONE LAZIO

di NEC o altra NEN con comportamento aggressivo può essere necessario eseguire anche la PET/TC con ^{18}FDG.
In età pediatrica le procedure medico nucleari potranno essere effettuate in narcosi.

Tempo massimo stimato: 12 settimane dalla richiesta dell'esame

5.2.4. Valutazione Endoscopica

I/Le pazienti con sospetto di NEN gastrica, duodenale, rettale, del colon o del piccolo intestino devono essere sottoposti/e ad esami endoscopici mirati, con biopsie diagnostiche. L'endoscopia include la esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS), con eventuale biopsia, e la retto-sigmoido-colonscopia (RSCS), con eventuale biopsia, video capsula (VCS) ed enteroscopia con doppio pallone. L'ecoendoescopia (EUS) consente di definire la profondità di invasione parietale della NEN (stadio T) e il coinvolgimento linfonodale loco-regionale (stadio N). Inoltre, può essere utilizzata per lo studio di lesioni pancreatiche. La metodica inoltre permette di effettuare una biopsia per aspirazione con ago sottile sotto EUS-guida (EUS-FNA).

Le procedure endoscopiche, broncoscopia flessibile, rappresentano la metodica di prima scelta nella diagnosi cito-istologica delle NEN polmonari. Le tecnologie aggiuntive utilizzate in corso di broncoscopia flessibile (Ecografia Endobronchiale -EBUS-, agoaspirato transbronchiale sotto guida ecografica - EBUS TBNA) permettono di ottenere in una singola procedura la caratterizzazione istologica e la stadiazione della NEN polmonare.
In età pediatrica le procedure medico nucleari potranno essere effettuate in narcosi.

Tempo massimo stimato: 12 settimane dalla richiesta dell'esame

5.2.5. Valutazione multidisciplinare

I centri che si occupano di NEN devono avere dei gruppi multidisciplinari dedicati, che si riuniscano con una cadenza che assicuri nell'arco di un mese una valutazione del/la paziente, anche per via telematica, e che comprendano molteplici specialisti in:

- ❑ Endocrinologia
- ❑ Gastroenterologia
- ❑ Endoscopia
- ❑ Chirurgia generale
- ❑ Chirurgia toracica
- ❑ Oncologia
- ❑ Radiologia
- ❑ Medicina Nucleare
- ❑ Patologia Clinica
- ❑ Anatomia Patologica

REGIONE LAZIO

- ❑ Radioterapia
- ❑ Scienza dell'alimentazione
- ❑ Medicina del dolore
- ❑ Genetica medica

Ove possibile, partecipano alle riunioni anche i medici in formazione specialistica, i/le dottorandi/e, gli/le assegnisti/e di ricerca e il personale infermieristico dedicato (*Case Manager*).
Le riunioni potranno anche essere svolte utilizzando i servizi previsti dalla telemedicina.

Nel corso della riunione:

- Si svolge la discussione dei casi clinici e la pianificazione del percorso diagnostico-terapeutico personalizzato per il/la paziente;
- Il caso del/la paziente viene presentato dallo/a specialista che ha in carico il/la paziente
- Si programmano gli accertamenti e gli interventi terapeutici successivi.

Gli interventi terapeutici potranno essere effettuati in combinazione o in successione tra loro sulla base di quanto deciso in sede multidisciplinare.

La seduta si conclude con la compilazione di un verbale che deve contenere le seguenti informazioni:

- Dati anagrafici, anamnestici e clinici del/la paziente;
- Sintesi dei referti e degli esami effettuati;
- Decisioni prese circa le strategie diagnostiche e terapeutiche, specificando l'eventuale inserimento in trials clinici o deroga alle linee guida qualora ritenute necessarie;
- Nominativi del personale coinvolto nella riunione.

Il verbale viene quindi sottoscritto dai/dalle referenti presenti alla riunione multidisciplinare per uso interno.

Tempo massimo stimato: 16 settimane dalla presa in carico del paziente

5.2.6. Terapia chirurgica

Piccolo intestino
Per le NEN intestinali, tra il I e il III stadio, prevedono la terapia chirurgica, con resezione parziale intestinale oppure resezione totale intestinale, con ampia linfadenectomia. L'approccio è influenzato dalla modalità della presentazione della malattia, potendo essere per via laparoscopica o laparotomica. In concomitanza alla resezione intestinale può essere eseguita la colecistectomia, nei/nelle pazienti con colelitiasi o nella prevenzione della stessa.

Pancreas
Per le NEN pancreatiche non funzionanti ≤ 2 cm e in assenza di sintomi e/o sospette lesioni metastatiche, si può adottare un trattamento conservativo arruolando il/la paziente in un programma

di follow-up clinico e radiologico. Per quanto riguarda neoplasie non funzionanti > 2 cm e/o neoplasie funzionanti/sintomatiche di qualsiasi dimensione, l'approccio chirurgico rimane il trattamento di scelta. La duodenocefalopancreasectomia è riservata per le neoplasie che coinvolgono la testa del pancreas mentre la pancreasectomia distale eventualmente associata a splenectomia è eseguita per neoplasie del corpo/coda del pancreas. L'enucleazione e la resezione pancreatica intermedia sono indicate negli insulinomi e nelle NEN < 2 cm in cui la sorveglianza attiva sia controindicata.

Stomaco e duodeno

Attualmente la polipectomia endoscopica è il trattamento di scelta nelle NEN gastriche di tipo I e II, seguita da un attento follow-up endoscopico. Nel caso di NEN gastriche di tipo I di dimensioni < 1 cm, è possibile anche effettuare solo un follow-up endoscopico semestrale. La resezione chirurgica radicale (gastrectomia parziale prossimale, distale, totale associata ad un'adeguata linfoadenectomia locoregionale) è indicata nelle NEN di tipo III. Nel caso di NEN duodenali, è necessario effettuare una resezione endoscopica se le dimensioni sono < 2 cm, ad eccezione di quei casi di NEN a localizzazione periampollare, in cui deve essere valutata la resezione chirurgica. Quando le dimensioni delle NEN duodenali superano i 2 cm, è necessario effettuare una stadiazione mediante EUS e/o TC prima della resezione chirurgica, accompagnata da linfadenectomia nel sospetto di metastasi locoregionali.

Colon

Le NEN del colon < 2 cm, in assenza di invasione locale, devono essere asportate endoscopicamente. Le NEN > 2 cm, in presenza di invasione locale, o scarsamente differenziate devono essere trattate mediante resezione chirurgica (colectomia parziale, colectomia totale). I NET del retto < 1 cm devono essere asportati endoscopicamente; la resezione endoscopica è inadeguata se è presente invasione della *muscolaris propria* o alto indice mitotico o metastasi linfonodali.

Appendice

Nei NET dell'appendice di dimensioni < 2 cm, G1, senza angioinvasione o infiltrazione della parete fino alla muscolare, l'appendicectomia è la scelta chirurgica indicata. In caso di dimensioni < 2 cm, G2 e/o invasione linfatica e/o infiltrazione della parete a tutto spessore e/o localizzazione alla base e/o margini non valutabili e/o R1 e/o invasione del meso > 3 mm il trattamento di scelta è l'emicolectomia destra con linfadenectomia. In caso di NET > 2 cm il trattamento di scelta è l'appendicectomia con l'emicolectomia destra con linfadenectomia.

Polmone

La resezione chirurgica è il trattamento di scelta delle NEN polmonari. L'approccio chirurgico dipende dalle dimensioni, dalla sede e dall'istotipo. I carcinoidi tipici ed atipici possono essere trattati con resezione completa (lobectomia parziale, segmentale, pneumonectomia) e linfadenectomia. Per quanto riguarda le forme più aggressive, invece quali i carcinomi neuroendocrini (NEC) a piccole e a grandi cellule, l'indicazione chirurgica dipende dall'estensione di malattia.

REGIONE LAZIO

Tiroide

Nel carcinoma midollare limitato alla tiroide in assenza di metastasi linfonodali e a distanza il trattamento prevede l'esecuzione di tiroidectomia totale con svuotamento dei linfonodi ricorrenziali bilaterali (VI livello). Nei pazienti con documentate metastasi laterocervicali va eseguito lo svuotamento laterocervicale (livelli II-V). Se l'imaging preoperatorio è positivo solo nel collo omolaterale, si può considerare lo svuotamento laterocervicale controlaterale in caso di valori di calcitonina > 200 pg/ml.

Nelle forme familiari potrà essere indicata in età pediatrica una tiroidectomia profilattica con o senza linfectomia del VI livello da eseguire sulla base del profilo rischio associato allo stato mutazionale.

Cute

Per il carcinoma a cellule di Merkel la biopsia del linfonodo sentinella è la metodica più sensibile per l'identificazione di micrometastasi linfonodali non evidenziabili con le metodiche di imaging. In caso di tumore localizzato il trattamento prevede la resezione chirurgica ampia con margine di resezione di 1-2 cm fino alla fascia muscolare che viene conservata. Nei/nelle pazienti in cui la biopsia del linfonodo sentinella evidenzia la presenza di malattia linfonodale è indicato il completamento con dissezione linfonodale.

Feocromocitoma/paraganglioma

Per il feocromocitoma la terapia chirurgica di scelta è l'asportazione della ghiandola surrenalica e dei tessuti linfo-adipo-connettivali circostanti, per via laparoscopica o laparotomica in base alle dimensioni della lesione. Nei/le pazienti candidati/e a surrenectomia bilaterale per feocromocitoma, la surrenectomia parziale di risparmio della corticale potrebbe essere presa in considerazione come intervento di scelta.

Per i paragangliomi del collo e addominali che richiedano terapia chirurgica di asportazione della lesione, si considereranno nella scelta dell'indicazione chirurgica le dimensioni, la sede e l'assetto genetico.

Tempo massimo stimato per ricovero in elezione: 12 settimane dalla decisione multidisciplinare

Valutazione pre-, peri- e post-operatoria

Sindrome e crisi da carcinoide

I/Le pazienti affetti/e da sindrome da carcinoide sono a rischio di sviluppare una crisi da carcinoide in caso di interventi chirurgici maggiori, di embolizzazione arteriosa, di procedure endoscopiche, ablazione con radiofrequenza o terapia radiorecettoriale. La prevenzione della crisi può essere effettuata attraverso un'accurata valutazione anestesiologica e con la somministrazione sottocutanea e/o endovenosa di octreotide a breve durata d'azione.

REGIONE LAZIO

Preparazione chirurgica feocromocitoma/paraganglioma

I/Le pazienti affetti/e da feocromocitoma/paraganglioma secernenti catecolamine sono a rischio di sviluppare episodi ipertensivi e/o squilibri emodinamici in caso di interventi chirurgici maggiori. La prevenzione di tali eventi si avvale di un'adeguata terapia alfa litica nei 7-14 giorni precedenti l'intervento per normalizzare i valori pressori e riespandere la volemia. In caso di tachicardia si può associare, solo dopo l'inizio della terapia alfa litica, una terapia con betabloccante. E' necessario un attento monitoraggio della pressione arteriosa e un'adeguata idratazione con soluzione fisiologica prima dell'intervento.

NEN Pancreatico-duodenali funzionanti

I/Le pazienti affetti/e da gastrinoma devono essere trattati/e con dosi titolate di inibitori di pompa protonica. I/le pazienti affetti/e da insulinoma e glucagonoma devono essere sottoposti/e ad attento monitoraggio della glicemia durante l'intervento chirurgico. I/le pazienti affetti/e da vipoma devono essere sottoposti/e ad attento monitoraggio degli elettroliti sierici.

Esame istologico del campione operatorio

Il referto deve includere le seguenti informazioni :

- Classificazione WHO utilizzata
- Valutazione morfologica e della differenziazione su sezioni ematossilina eosina
- Invasione linfovascolare e perineurale
- Status linfonodale
- Descrizione dei margini di resezione
- Immunoistochimica per marcatori neuroendocrini (ad esempio Cromogranina A, Sinaptofisina, CD56) ed epiteliali (Citocheratine)
- Indice di proliferazione (ki67/mitosi) e grading
- Stadiazione TNM

In caso di sospetto di uno specifico sottotipo di NEN:

- Immunoistochimica specifica (ad esempio insulina, gastrina, glucagone, calcitonina, S100)

In caso di primitivo ignoto:

- Immunoistochimica per fattori di trascrizione (i.e TTF1, CDX2, Isl-1, Pax-8)

Il laboratorio di Anatomia Patologica deve superare annualmente i controlli di qualità previsti dalla Società Italiana di Anatomia Patologica per quanto riguarda l'appropriatezza delle colorazioni immunoistochimiche, nonché della loro valutazione.

Tempo massimo stimato per la consegna del referto istologico: 4 settimane

5.2.7 – Terapia medica

A seconda dell'esito della valutazione multidisciplinare, la terapia medica potrà essere impiegata come unica terapia o in associazione alla terapia chirurgica (come neoadiuvante o adiuvante) e/o alla terapia radiorecettoriale.

Copia

REGIONE LAZIO

Analoghi della Somatostatina

Gli analoghi della somatostatina (SSA) sono indicati nel trattamento della sintomatologia nelle NEN funzionanti. Gli insulinomi maligni possono rispondere alla somministrazione di SSA, tuttavia con il rischio di peggioramento delle ipoglicemie, associato all'inibizione della secrezione di glucagone. Pertanto può essere utile effettuare un test acuto con octreotide a breve durata d'azione per valutarne la risposta. Gli SSA sono indicati nella inibizione della crescita tumorale nelle NEN. Octreotide LAR è stato registrato per le NEN del midgut e da primitivo ignoto, mentre il lanreotide per le NEN pancreatiche, intestinali e da primitivo ignoto. La posologia deve essere individualizzata modificando le dosi o l'intervallo fra le somministrazioni in base al grado di riduzione dei sintomi ottenuto, alle variazioni delle concentrazioni plasmatiche dei marcatori di origine tumorale ed alla tollerabilità del trattamento.

Telotristat

Il telotristat, inibitore delle Ltriptofanoidrossilasi (TPH1 e TPH2) è indicato per il trattamento della diarrea da sindrome carcinoide in associazione con la terapia con SSA nei casi non adeguatamente controllati con la sola terapia con SSA.

Diazossido

Oltre alla dieta frazionata a piccoli pasti, il diazossido può essere utilizzato per il controllo della sindrome ipoglicemica nei/le pazienti con insulinoma in attesa dell'intervento o in caso di pazienti che non possono o vogliono essere operati/e.

Inibitori di pompa protonica

Gli inibitori di pompa protonica dovrebbero essere presi in considerazione come terapia medica di prima scelta per il controllo dell'ipersecrezione acida gastrica nei/le pazienti/e con ZES

Interferone

Interferon (IFN)-alpha-2b è registrato in Europa per il trattamento delle NEN associate a sindrome da carcinoide. Può essere utilizzato anche nelle altre NEN funzionanti.

Target therapy

Everolimus è un inibitore selettivo del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR), registrato nel trattamento di NET pancreatici avanzati, in progressione, NET gastrointestinali G1/G2 o polmonari.

Sunitinib è un inibitore multi-target delle tirosinchinasi, autorizzato nei pazienti con NET pancreatico ben differenziato in progressione, inoperabile, localmente avanzato o metastatico.

Il Vandetanib e il Cabozantinib sono due farmaci anti-angiogenici indicati per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide avanzato e in progressione.

Copia

REGIONE LAZIO

I farmaci riportati sono attualmente approvati. Tuttavia sono in corso di studio altre molecole della stessa classe che in futuro potrebbero ricevere l'approvazione per il trattamento delle NEN avanzate o metastatiche.

Immunoterapia

Avelumab è un anticorpo monoclonale anti PD-L1 che è stato approvato da FDA ed EMA per il trattamento del carcinoma a cellule di Merkel avanzato. L'atezolizumab è indicato nel trattamento di prima linea dei microcitomi polmonari in stadio esteso in associazione a schemi a base di platino ed etoposide.

I farmaci riportati sono attualmente approvati. Tuttavia sono in corso di studio altre molecole della stessa classe che in futuro potrebbero ricevere l'approvazione per il trattamento delle NEN avanzate o metastatiche.

Chemioterapia

La chemioterapia è indicata nei tumori neuroendocrini G2 e G3 metastatici avanzati o in progressione e nei NEC. Il regime chemioterapico più spesso proposto in prima linea per i NEC è cisplatino (CDDP)/etoposide (VP-16). Circa eventuali regimi alternativi alcuni studi suggeriscono che il carboplatino al posto di cisplatino ed irinotecan al posto di etoposide per i NEC extra-polmonari. Una seconda linea chemioterapica può includere temozolomide, da sola o in combinazione con capecitabina +/- bevacizumab o regimi a base di 5-FluoroUracile.

Acido zoledronico/ denosumab

In caso di metastasi ossee, può essere iniziata terapia con acido zoledronico (4 mg/mese) e denosumab (120 mg/mese).

Terapia medica delle sindromi paraneoplastiche

In base al quadro clinico e biochimico potranno essere utilizzate le seguenti terapie:

- Inibitori della steroidogenesi surrenalica (metirapone, ketoconazolo), Antagonisti dei recettori dei glucocorticoidi (mifepristone), Inibitore della 11β-idrossilasi (osilodrostat), in caso di sindrome di Cushing;
- Antagonisti del recettore del GH (pegvisomant) in caso di acromegalia;
- Restrizione idrica, soluzione salina ipertonica o antagonisti del recettore dell'ADH (tolvaptan) in caso di sindrome da inappropriata secrezione di ADH;
- Idratazione, diuretici dell'ansa, terapia corticosteroidea, bifosfonati (zolendronato), denosumab in caso di sindrome ipercalcemica.

Terapie loco-regionali

Le terapie loco-regionali si basano su procedure mini-invasive di radiologia interventistica e possono essere utilizzate, in casi selezionati, anche in combinazione con altri trattamenti, per il trattamento

REGIONE LAZIO

delle metastasi epatiche multiple o non asportabili chirurgicamente (embolizzazione -TAE-, chemioembolizzazione -TACE-, radioembolizzazione - TARE- , radiofrequenza -RFA-).
Tempo massimo stimato per l'inizio della terapia medica: 2 settimane dalla decisione multidisciplinare

5.2.7 - Terapia Radiorecettoriale

La terapia radiorecettoriale (PRRT) con lutezio (177Lu) oxodotreotide è indicata in pazienti affetti/e da NET ben differenziati (G1-G2) gastro-entero-pancreatici, inoperabili, metastatici, in progressione in corso di terapia con SSA, in cui l'iperespressione dei recettori della somatostatina sia dimostrata da un imaging medico nucleare.
La terapia radiometabolica con 131I-MIBG è indicata in pazienti affetti/e da feocromocitoma/paraganglioma maligno, positivi alla scintigrafia con 131I-MIBG.
Tempo massimo stimato per la presa in carico: 12 settimane

5.2.8 - Radioterapia

La radioterapia stereotassica può essere impiegata:

- Nei NEC del polmone;
- Nel tumore a cellule di Merkel in alternativa alla chirurgia qualora questa non sia realizzabile o in caso di recidiva locale;
- Nel tumore midollare della tiroide in alcuni casi di malattia avanzata locoregionale o a distanza;
- In caso di metastasi ossee con sintomi compressivi o dolore.

5.2.9 - Follow-up e screening delle sindromi e delle patologie associate

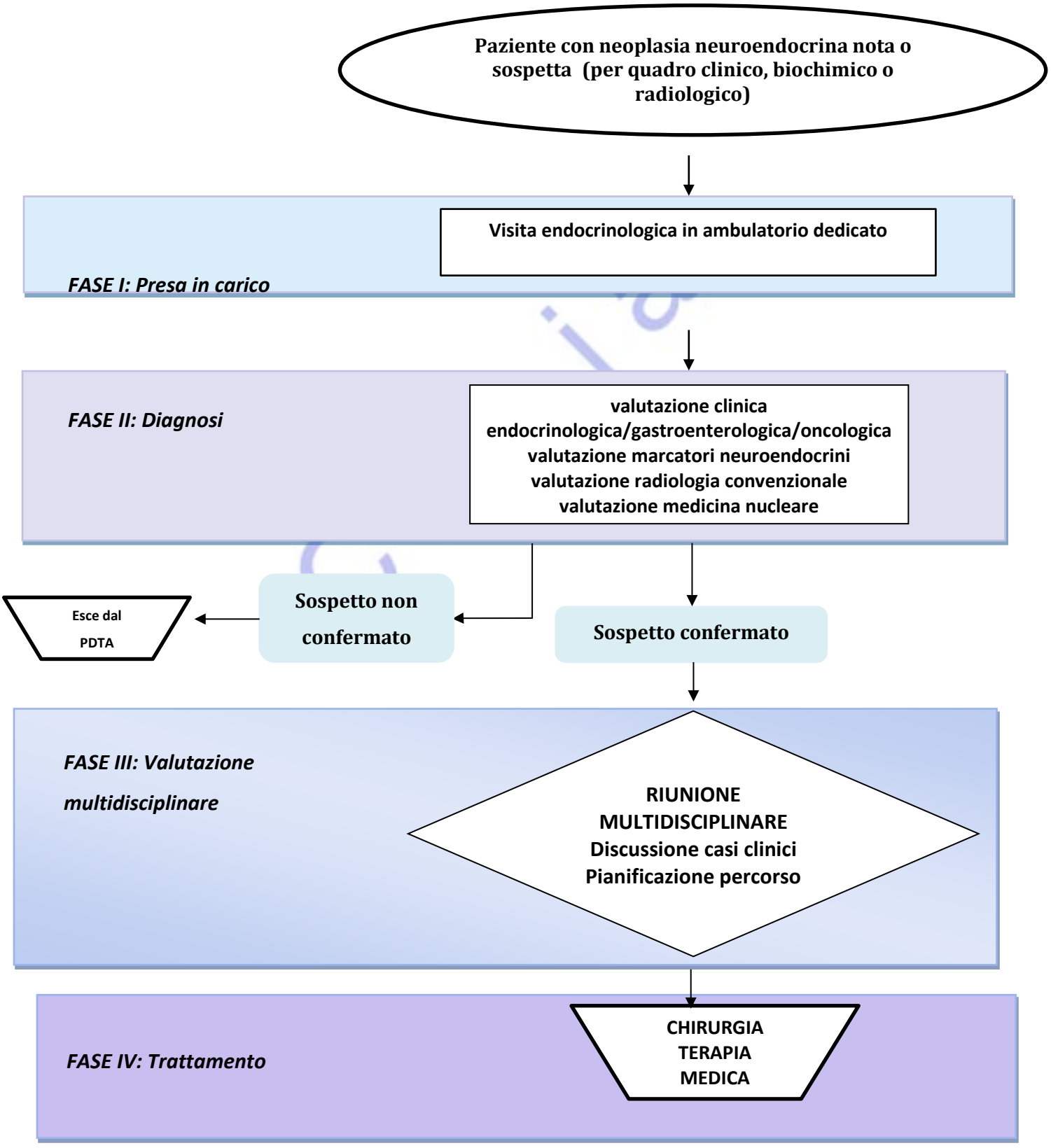
Il follow-up delle NEN è riportato nell'allegato 1. Le raccomandazioni sono in accordo con la classificazione WHO 2019 per le GEP NEN, le linee guida ENETS 2016 e le linee guida per le NEN broncopolmonari. Nei/Nelle pazienti in cui il trattamento chirurgico non può essere considerato curativo, la tempistica del follow-up è più breve, così come quella delle NEN metastatiche o aggressive. Il follow-up laboratoristico si basa quasi sempre sul dosaggio della Cromogranina A, del 5HIAA e dei marcatori o degli ormoni positivi al momento della diagnosi.
Per il follow-up i/le pazienti avranno accesso a visite ambulatoriali specialistiche mediante liste dedicate.

5.2.10 Valutazione genetica

Nei casi clinicamente indicati (storia familiare, esordio in età giovanile, presenza di più neoplasie o quadro sindromico, carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma/paraganglioma) può essere richiesta una consulenza genetica per escludere le principali forme familiari associate a neoplasie neuroendocrine.

REGIONE LAZIO

5.3 - FLOW-CHART



REGIONE LAZIO

5.4 MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

	UOC											
	Endocrinologia, Malattie del Metabolismo	Patologia Clinica	Radiologia, Radiologia Testa Collo e Chirurgiche	Chirurgia Generale e Laparoscopica	Chirurgia Toracica Avanzata e Trapianti Polmonari	Oncologia	Gastroenterologia, Malattie Apparato Digerente ed Epatologia	Anatomia e Istologia Patologica	Radioterapia Oncologica	Medicina Nucleare	Genetica medica	Gruppo multidisciplinare
Valutazione Endocrinologica	R											
Prescrizione Esami	R											
Esecuzione Esami di Laboratorio		R										
Valutazione Radiologica			R									
Valutazione Medico Nucleare										R		
Valutazione Endoscopica				R			R					
Decisione terapeutica												R
Trattamento Chirurgico	C			R	R							
Esecuzione esame istologico/citologico								R				
Trattamento medico	R					R	R					
Terapia radiorecettoriale	C									R		
Radioterapia	C								R			
Consulenza genetica											R	

R = responsabile

C = coinvolto

Copia

REGIONE LAZIO

6. COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO

Nell'organizzazione del PDTA a livello aziendale, è opportuno coinvolgere, così come è stato fatto a livello regionale, le Associazioni di volontariato che rappresentano un interlocutore privilegiato già dalle fasi progettuali e organizzative degli interventi; il loro coinvolgimento, infatti, contribuisce a migliorare la qualità dei servizi sanitari. La partecipazione delle associazioni alla governance sanitaria può esprimersi attraverso l'attivismo civico volto a tutelare i diritti dei cittadini e promuoverne l'empowerment di comunità e/o un diretto coinvolgimento a tutti i livelli istituzionali e decisionali.
Le associazioni sono le prime ad intercettare i bisogni inespressi dei malati e favorire iniziative per rispondervi.
Nello specifico vengono riconosciute alle organizzazioni di volontariato un ruolo rilevante nelle attività di informazione, formazione, assistenza, supporto, valutazione della qualità delle strutture e dei percorsi, *advocacy* e azioni di *lobbing.*

7. I SISTEMI INFORMATIZZATI

Al fine di ottimizzare la gestione dei/le pazienti con NEN nota o sospetta sarà utilizzata una cartella elettronica condivisa in modo da evitare che si ripetano accertamenti già eseguiti o che le informazioni ottenute e raccolte nel primo livello debbano essere nuovamente trascritte in corso di visita presso il centro di secondo livello.

7.1 FASCICOLO SANITARIO ELETTRONICO

I referti delle prestazioni erogate nel PDTA saranno inseriti nel fascicolo sanitario elettronico dell'utente (FSE), dalla visita di accesso alle prestazioni diagnostiche. Al momento attuale vengono inseriti nel FSE i referti degli esami di laboratori e delle tele visite effettuate attraverso SISMED. Anche a seguito degli interventi del PNRR sia a livello regionale che a livello nazionale il FSE è in continua evoluzione e sono in continua implementazione le tipologie di referti che potranno essere inseriti nello stesso.

REGIONE LAZIO

8. IL MONITORAGGIO DEL PDTA

8.1 INDICATORI

La corretta applicazione del PDTA verrà valutata sulla base di alcuni indicatori di processo. Si stima che almeno l'80% dei pazienti possa effettuare le seguenti procedure entro il tempo massimo stabilito:

1. Esecuzione visita di accesso al PDTA entro 8 settimane
2. Esecuzione esame di radiologia tradizionale (ecografia, TC, RM) entro 12 settimane
3. Inizio terapia medica (analoghi della somatostatina, target therapy, immunoterapia, chemioterapia) entro 2 settimane dalla decisione multidisciplinare
4. Tempo di attesa massimo per ricovero in elezione per terapia chirurgica: 12 settimane

9. DIFFUSIONE DEL PDTA

E' prevista una strategia di diffusione che prevede incontri per conferire importanza, condivisione e visibilità al processo di cambiamento/innovazione introdotto dal PDTA sia all'interno delle strutture sanitarie coinvolte sia all'esterno. La diffusione alle strutture coinvolte, agli operatori, ai pazienti, associazioni e ad altri stakeholder avverrà attraverso modalità di comunicazione con i canali tradizionali e con modalità diverse (sito web, piani formativi, incontri ad hoc) che prevedono anche "interventi di informazione e di educazione alla salute" rivolte alla popolazione, ai pazienti, loro associazioni e famigliari, in modo tale che il paziente sia informato sulle opportunità offerte dal PDTA.

10.GLOSSARIO E ABBREVIAZIONI

MEN: Neoplasie Endocrine Multiple
NEC: Carcinoma neuroendocrino
NEN: Neoplasia Neuroendocrina
NET: Tumore Neuroendocrino
GEP-NEN: Neoplasia Neuroendocrina del tratto gastroenteropancreatico
PDTA: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
ZES: Sindrome di Zollinger-Ellison
CUR: Catalogo Unico regionale per le prestazioni della medicina specialistica ambulatoriale

Copia