



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea

Impatto di diversi radiotraccianti PET/CT sul controllo di malattia locale e a distanza in pazienti sottoposti a radioterapia stereotassica mirata alle metastasi per carcinoma prostatico ormono-sensibile oligorcorrente

Relatore: Prof. Matteo Bauckneht

Candidata: Alessandra Catanoso

Anno Accademico 2025/2026

A mia nonna Vera.

Indice

1. CARCINOMA PROSTATICO	1
1.1 EPIDEMIOLOGIA	1
1.2 FATTORI DI RISCHIO	2
1.3 CLINICA	4
1.4 ANATOMIA PATOLOGICA	5
1.4.1 Stadiazione TNM	5
1.4.2 Gleason Score	7
1.4.3 ISUP Grade Groups	9
1.5 DIAGNOSI	11
1.5.1 Esplorazione rettale	11
1.5.2 Dosaggio Antigene Prostatico Specifico (PSA)	12
1.5.3 Altri marcatori	16
1.5.4 Ecografia Transrettale (TRUS)	16
1.5.5 Tomografia Computerizzata (TC)	17
1.5.6 Risonanza Magnetica multiparametrica (mpMRI)	18
1.5.7 Agobiopsia prostatica	21
1.6 STADIAZIONE	23
1.6.1 Ruolo dell'esplorazione rettale	23
1.6.2 Ecografia Transrettale (TRUS)	24
1.6.3 Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)	24
1.6.4 Tomografia Computerizzata (TC)	25
1.6.5 Scintigrafia ossea	25
1.6.6 Linfadenectomia pelvica	25
1.7 PET	27
1.7.1 Radiofarmaci nella PET/CT	29
1.7.2 PET/CT con colina nel carcinoma prostatico	31
1.7.3 PET/CT con PSMA nel carcinoma prostatico	31
1.8 TRATTAMENTO	34
1.8.1 Aspettativa di vita, stato di salute e classi di rischio	34
1.8.2 Vigile attesa e sorveglianza attiva	37
1.8.3 Prostatectomia radicale	38

1.8.4 Radioterapia	41
1.8.5 Trattamenti multimodali	43
1.8.5.1 Radioterapia e ormonoterapia	43
1.8.5.2 Chirurgia radicale e ormonoterapia	44
1.8.5.3 Chirurgia radicale e radioterapia adiuvante	44
1.9 RECIDIVA BIOCHIMICA E MALATTIA METASTATICA	45
1.9.1 Definizione e diagnosi BCR	45
1.9.2 Trattamento BCR	46
1.9.3 Trattamento carcinoma prostatico non-metastatico resistente alla castrazione.	48
1.9.4 Trattamento malattia metastatica	48
1.10 RADIOTERAPIA STEREOTASSICA MIRATA ALLE METASTASI	50
1.10.1 Indicazioni	50
1.10.2 Tecniche	50
1.10.3 Dati di outcome	51
1.10.4 Studio PRECISE-MDT	52
2. STUDIO SPERIMENTALE	54
2.1 INTRODUZIONE	54
2.2 MATERIALI E METODI	54
2.2.1 Studio di popolazione e raccolta dati	54
2.2.2 Terapia mirata alle metastasi guidata da imaging PET/CT e follow-up	55
2.2.3 Analisi statistiche	56
2.3 RISULTATI	57
2.3.1 Caratteristiche cliniche, di trattamento e di follow-up	57
2.3.2 Controllo di malattia locale	60
2.3.3 Controllo di malattia a distanza	62
2.4 DISCUSSIONE	65
2.5 CONCLUSIONI	66
3. BIBLIOGRAFIA	67

1. CARCINOMA PROSTATICO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma prostatico attualmente, nel sesso maschile, rappresenta la seconda neoplasia maligna più diagnosticata e la sesta causa di morte per cancro a livello mondiale [1].

In Europa, invece, il tumore alla prostata occupa il primo posto per diagnosi e il terzo per causa di morte correlata a cancro [2].

Per quanto riguarda i dati in Italia, si tratta del tumore più diffuso nella popolazione maschile, con circa 40.192 nuovi casi registrati nel 2024 e una prevalenza di 485.000 diagnosi [3].

Nonostante l'elevata incidenza, la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi supera il 91% [3].

Infatti, a una crescente incidenza registrata negli ultimi anni risulta associata una mortalità progressivamente inferiore [4].

Tuttavia, incidenza e mortalità risultano variare notevolmente tra diverse aree geografiche, prevalentemente a causa di diversi gradi di suscettibilità genetica e variabilità nell'accesso alle cure mediche, in particolare a screening basati sul dosaggio dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) [1].

Il ruolo della misurazione del PSA in qualità di screening è in realtà dibattuto per via del rischio associato di biopsie non necessarie e over-diagnosi: il riscontro di numerose diagnosi incidentali in sede autoptica suggerisce una lenta progressione del carcinoma, che può rimanere sub-clinico per anni senza avere decorso significativo [5].

Nonostante ciò, attualmente il dosaggio del PSA rappresenta lo strumento più sensibile ed efficace per l'individuazione precoce di carcinoma prostatico [6].

1.2 FATTORI DI RISCHIO

L'eziologia del carcinoma prostatico è multifattoriale e dipende dalla sovrapposizione di fattori ambientali e genetici [7].

I fattori genetici intervengono nella predisposizione familiare e nelle differenze di incidenza tra le diverse etnie, risultando fattori di rischio non modificabili; al contrario, quelli ambientali sono prevalentemente modificabili.

In particolare, tra i **fattori di rischio** si riconoscono:

- **Età:** rappresenta uno dei principali fattori di rischio, si stima che la prevalenza del tumore alla prostata passi dal 5% nella popolazione di età inferiore a 30 anni al 59% negli uomini con età superiore a 79 anni [8].
- **Etnia:** in particolare l'incidenza in popolazioni afro-americane risulta maggiore rispetto a soggetti caucasici [9].
- **Familiarità:** si stima che in presenza di un familiare di primo grado affetto il rischio sia raddoppiato, con un aumento del rischio di 3-6 volte in caso di due o più parenti di primo grado affetti [7].
- **Fattori genetici:** i due alleli che più frequentemente conferiscono suscettibilità autosomica dominante al carcinoma prostatico sono le mutazioni nei geni *HOXB13* e *BRCA2*; tuttavia, la prevalenza di queste mutazioni nella popolazione generale è circa dello 0,3%.

Anche mutazioni in diversi geni del pathway di riparazione del DNA (*BRCA1*, *ATM*, *CHEK2* e *NBS1*) e la sindrome di Lynch risultano associati a maggiore rischio di carcinoma [10].

Inoltre, carcinomi con mutazioni germinali *BRCA1/2* tendono a presentarsi alla diagnosi con stadiazione e grado più avanzati, con alta frequenza di metastasi e conseguente prognosi infausta [11].

Tendenzialmente i carcinomi eredo-familiari vengono diagnosticati in età più precoce.

- **Sindrome metabolica:** in pazienti con carcinoma prostatico risulta associata a caratteristiche tumorali più aggressive e a recidiva biochimica [12].
- **Obesità:** sebbene non sia significativamente correlata all'incidenza, risulta associata ad un aumento del rischio di mortalità per cancro alla prostata [13].
- **Esposizione professionale ad inquinanti**
- **Fumo e consumo di alcol**

- **Testosterone:** sebbene il carcinoma sia ormono-dipendente, non è stata dimostrata una correlazione positiva tra elevati livelli di testosterone endogeno e aumentato rischio di tumore prostatico.

Al contrario, bassi livelli di testosterone alla diagnosi possono essere associati a maggiore aggressività tumorale e rischio: si ritiene che questa correlazione dipenda dal fatto che quantità di testosterone ridotte possano influenzare i valori di PSA rendendoli ingannevolmente bassi [14].

- **Malattie sessualmente trasmissibili:** HPV-16 e gonorrea sono stati significativamente associati a un aumento di incidenza di carcinoma prostatico [15, 16].

Risultano invece **fattori protettivi:**

- **Metformina:** il suo utilizzo è stato associato a una riduzione del rischio di carcinoma prostatico; tuttavia, la correlazione non è sufficientemente significativa da giustificare la somministrazione come misura preventiva [17, 18].
- **Soia:** elevato consumo di alimenti a base di soia, specialmente non fermentati, risulta correlato a significativa riduzione del rischio di cancro alla prostata.
Questo dato potrebbe giustificare la ridotta incidenza di carcinoma prostatico nelle popolazioni asiatiche, dove il consumo di soia risulta regolarmente integrato nella dieta [19].
- **Aspirina e FANS:** l'utilizzo regolare di aspirina risulta significativamente associato a riduzione del rischio di carcinoma prostatico; in modo simile, l'assunzione a lungo termine di anti-infiammatori non steroidei ha dimostrato azione protettiva [10].
- **Eiaculazione frequente:** una frequenza superiore o uguale a 21 eiaculazioni mensili, rispetto a 4-7 volte al mese, è stata associata a una riduzione del rischio del 20% [20].

1.3 CLINICA

Circa l'85% dei carcinomi prostatici viene rilevato tramite screening precoce, prima che i pazienti sviluppino sintomi; infatti, la comparsa di manifestazioni cliniche è tipicamente riservata alle fasi più avanzate del tumore [21].

La latenza nella presentazione dei sintomi dipende, oltre che dalla crescita solitamente lenta della neoplasia, dal fatto che nella maggior parte dei casi lo sviluppo tumorale interessa le aree periferiche della prostata. Inoltre, studi bioptici hanno dimostrato una relazione inversa tra il volume medio prostatico e la probabilità di tumore maligno; di conseguenza, la massa raramente raggiunge dimensioni tali da provocare sintomi da compressione [22].

I sintomi, quando presenti, non sono specifici e possono ricalcare quelli dell'iperplasia prostatica benigna [3].

I sintomi in questione comprendono [21]:

- **Sintomi urinari:**

- Pollachiuria (specialmente notturna)
- Disuria (in particolare, difficoltà ad iniziare la minzione)
- Stranguria
- Mitto debole
- Sensazione di incompleto svuotamento vescicale
- Ematuria

- **Sintomi erettili ed eiaculatori:**

- Disfunzione erettile
- Eiaculazione dolorosa
- Ematospermia

- **Sintomi delle estremità inferiori:**

- Lombalgia
- Edema estremità inferiori

I primi sintomi clinicamente osservabili possono essere secondari a metastasi piuttosto che a compressione locale. I siti anatomici maggiormente colpiti da metastasi sono i linfonodi pelvici e le ossa e il coinvolgimento osseo è quello che produce i sintomi più significativi.

Dunque, in base alla localizzazione delle metastasi ossee, i pazienti in stadio avanzato possono presentare lombosciatalgia, dolore sternale, femorale o scapolare [23].

1.4 ANATOMIA PATOLOGICA

L'adenocarcinoma prostatico è una neoplasia epiteliale maligna che origina dalla componente ghiandolare dell'organo, motivo per cui può mostrare differenziazione secretoria. In oltre il 70% dei casi insorge nella zona periferica della ghiandola (PZ), risultando spesso apprezzabile all'esplorazione rettale. Nel 20% dei casi circa, può avere origine dalla zona transizionale (TZ) della ghiandola, ovvero dalla porzione antero-mediale, sede tipica dell'iperplasia prostatica benigna. In rare occasioni può svilupparsi nella zona centrale (CZ) [7].

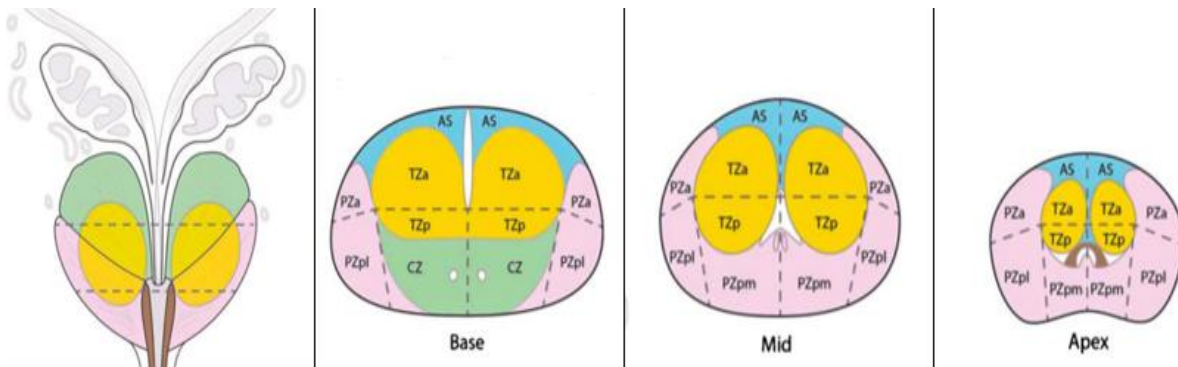


Figura 1, Mappa dei settori prostatici [24].

1.4.1 Stadiazione TNM

La classificazione TNM permette di categorizzare l'adenocarcinoma prostatico in base all'estensione anatomica rilevata all'esplorazione rettale (T), al coinvolgimento dei linfonodi regionali pelvici (N) e alla presenza di metastasi a distanza (M) [25].

I linfonodi regionali per il carcinoma prostatico sono rappresentati dai gruppi linfonodali pelvici situati inferiormente alla biforcazione delle arterie iliache comuni [26]:

- Pelvici, NAS (Non Altrimenti Specificati)
- Ipogastrici
- Otturator
- Iliaci (interni, esterni o NAS)
- Sacrali (laterali, presacrali, del promontorio o NAS)

Il paziente è classificato N1 in caso di coinvolgimento di uno o più linfonodi regionali, a prescindere dal fatto che sia interessato uno o entrambi i lati.

Qualora i linfonodi interessati fossero extra-regionali, il tumore verrebbe classificato come M1a.

I linfonodi a distanza comprendono [26]:

- Aortici (paraortici lombari)
- Iliaci comuni
- Inguinali profondi
- Inguinali superficiali (femorali)
- Sopraclavicolari
- Cervicali
- Scaleni
- Retroperitoneali, NAS

T - Primary Tumour (stage based on digital rectal examination only)	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Clinically inapparent tumour that is not palpable
T1a	Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate-specific antigen [PSA])
T2	Tumour that is palpable and confined within the prostate
T2a	Tumour involves one half of one lobe or less
T2b	Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes
T2c	Tumour involves both lobes
T3	Tumour extends palpably through the prostatic capsule
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumour invades seminal vesicle(s)
T4	Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall
N - Regional (pelvic) Lymph Nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M - Distant Metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s)

Figura 2, Classificazione TNM carcinoma prostatico [18].

1.4.2 Gleason Score

Il Gleason Score rappresenta un sistema fondamentale per la valutazione del grado istologico del tumore prostatico, ottenuto dalla somma dei due gradi più rappresentati nel campione biptico.

Al tessuto prelevato tramite biopsia viene assegnato il “**grado di Gleason**”, un valore numerico compreso tra 1 e 5 rappresentativo del livello di differenziazione istologica [3].

A ciascun grado corrisponde dunque una diversa citoarchitettura ghiandolare, progressivamente meno simile alle fisiologiche cellule acinari prostatiche e, di conseguenza, più aggressiva [27]:

- **Grado 1:** pattern di crescita ben differenziata, con acini di medie dimensioni, tondeggianti o ovali, uniformi, compatti e separati. Questo pattern è riscontrato in circa il 3,5% dei casi. Un adenocarcinoma puramente di pattern 1 è estremamente raro.
- **Grado 2:** pattern ben differenziato, ma con formazione di masse meno definite e circoscritte rispetto al grado 1; si caratterizza per una maggiore variabilità nelle dimensioni e nella forma delle ghiandole.
- **Grado 3:** rappresenta il pattern di crescita più comune dell’adenocarcinoma prostatico, è moderatamente differenziato.
- **Grado 4:** crescita di alto grado scarsamente differenziata, si caratterizza per bordi irregolari e presenza di piccole ghiandole fuse altamente infiltrative.
- **Grado 5:** pattern indifferenziato con assenza di formazione ghiandolare e necrosi tipicamente centrale.

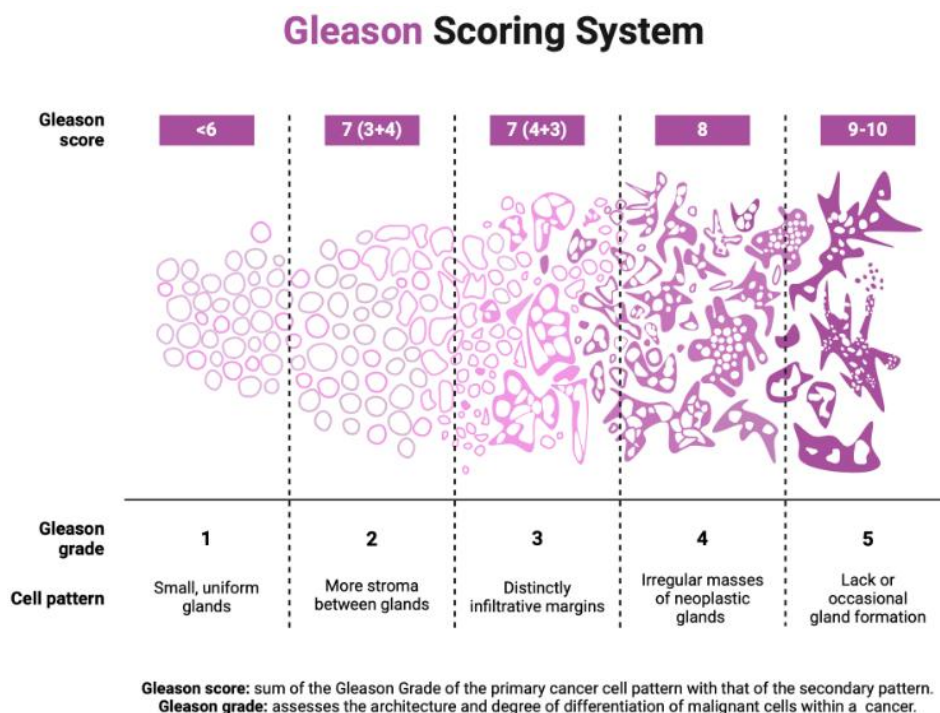


Figura 3, Gleason Score [28].

Dal momento che il tumore alla prostata è tendenzialmente multifocale, ovvero può presentare diverse tipologie tumorali e gradi distinti di aggressività, si ricorre al **Gleason score** per combinare i vari gradi provenienti da diverse regioni del tumore [29]. Analizzando il tessuto prostatico prelevato tramite biopsia, si identificano i due pattern cellulari più rappresentati: la somma dei gradi di Gleason di queste due porzioni costituisce il Gleason score finale. Dunque, il punteggio Gleason varia da 2 (1+1) a 10 (5+5); tuttavia, generalmente non vengono assegnati punteggi tra 2 e 5 perché indicativi di aree non tumorali e non considerati affidabili [3].

Nel calcolo del Gleason score, il primo numero riportato corrisponde al grado del pattern più rappresentativo (primario), mentre il secondo a quello meno rappresentativo ma comunque prevalente (secondario). Considerando che la maggior parte dei tumori prostatici presenta un punteggio uguale o superiore a 6, si ottengono le seguenti categorie prognostiche:

- **Score 6 (3+3):** tumore ben differenziato, a crescita lenta e con prognosi favorevole.
- **Score 7 (3+4):** tumore moderatamente differenziato, tendenzialmente indolente.
- **Score 7 (4+3):** tumore moderatamente differenziato, maggiore possibilità di progressione.
- **Score 8 (4+4 o 3+5 o 5+3):** tumore poco differenziato e maggiormente aggressivo.
- **Score 9-10 (4+5 o 5+4 o 5+5):** tumore indifferenziato, ad alto rischio di comportamento aggressivo e metastatizzazione.

1.4.3 ISUP Grade Groups

Nel 2014 il sistema di gradazione di Gleason e il Gleason score sono stati modificati dall'International Society of Urological Pathology (ISUP) per rendere il grading del carcinoma prostatico più comprensibile. Oltre ad aver rimosso i gradi 1-2 e gli score da 2 a 5, l'ISUP ha introdotto il sistema dei gruppi di grado (Grade Groups): questo ha permesso una distinzione più chiara tra le neoplasie con score di Gleason 3+4 e 4+3, precedentemente categorizzate con il medesimo score 7 [7].

Gleason score	ISUP grade group
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9-10 (4+5 or 5+4 or 5+5)	5

Figura 4, ISUP Grade Group [18].

Ciascun Grade Group è definito da caratteristiche istologiche precise [7]:

- **Grade Group 1** (ex-Gleason score 3+3 = 6): acini neoplastici ben distinti tra loro.
- **Grade Group 2** (ex-Gleason score 3+4 = 7): acini neoplastici ben distinti con quota < 50% di ghiandole micro-acinari confluenti, mal definibili o cribriformi.
- **Grade Group 3** (ex-Gleason score 4+3 = 7): quota > 50% di ghiandole micro-acinari confluenti, mal definibili o cribriformi.
- **Grade Group 4** (ex-Gleason score 4+4 = 8 e 3+5 = 8): esclusiva presenza di ghiandole micro-acinari mal definibili oppure acini ben distinti intervallati da cellule con necrosi comedonica.
- **Grade Group 5** (ex-Gleason score 4+5 = 9, 5+4 = 9 e 5+5 = 10): combinazione di ghiandole micro-acinari confluenti mal definibili e popolazione cellulare con necrosi comedonica.

Il sistema ISUP correla direttamente al rischio di estensione extra-prostatica e metastasi; infatti, all'aumentare del Grade Group corrisponde un peggioramento della prognosi con maggior rischio di recidiva biochimica [30]:

- **GG 1:** ottima prognosi, rischio minimo di progressione.
- **GG 2:** prognosi favorevole, ma con rischio di recidiva 3,25 volte superiore rispetto al GG1.
- **GG 3:** rischio intermedio con progressione più aggressiva rispetto al GG2 e rischio di recidiva 3,98 volte superiore rispetto al GG1.
- **GG 4:** prognosi sfavorevole, alta probabilità di fallimento terapeutico e rischio di recidiva 4,93 volte superiore rispetto al GG1.
- **GG 5:** prognosi infausta con massima aggressività, il rischio di recidiva è 9,40 volte superiore rispetto al GG1.

Definition				
Low-risk	Intermediate-risk		High-risk	
	Favourable	Unfavourable		
ISUP grade 1 and PSA < 10 ng/mL and cT1-2a*	ISUP grade 2 and PSA < 10 ng/ml and cT1-2b* Or ISUP grade 1 and PSA 10 – 20 ng/ml and cT1-2b* Or ISUP grade 1 and PSA < 10 ng/ml and cT2b*	ISUP grade 2 and PSA 10 – 20 ng/ml and cT1-2b* Or ISUP grade 3 and cT1-2b*	ISUP grade 4/5 Or PSA > 20 ng/ml Or cT2c*	cT3-4* and/or cN+** any ISUP grade* any PSA
Localised				Locally advanced

GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

* Based on digital rectal examination.

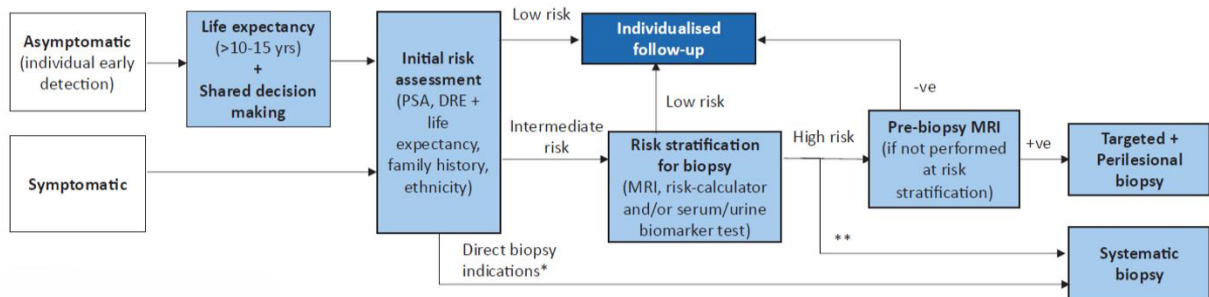
** Based on CT/bone scan.

Figura 5, Gruppi di rischio EAU per recidiva biochimica di tumore prostatico localizzato o localmente avanzato [18].

1.5 DIAGNOSI

La diagnosi di carcinoma prostatico si avvale di procedure:

- Cliniche: esplorazione rettale (ER)
- Biochimiche:
 - Dosaggio Antigene Prostatico Specifico (PSA)
 - Altri marcatori
- Radiologiche:
 - Ecografia transrettale (TRUS)
 - Tomografia Computerizzata (TC)
 - Risonanza Magnetica multiparametrica (mpMRI)
- Istologiche: agobiopsia prostatica



* PSA >50, cT3-4

** If MRI not available/possible

Figura 6, Diagramma di flusso per la decisione sull'esecuzione di biopsia prostatica [18].

1.5.1 Esplorazione rettale

L'esplorazione rettale (ER) rappresenta un passaggio diagnostico fondamentale e permette di identificare lesioni a partire da volumi $\geq 0,2$ ml: circa il 18% dei tumori prostatici viene rilevato durante l'esplorazione rettale, a prescindere dai valori di PSA [4, 31].

Infatti, un'esplorazione rettale sospetta in pazienti con livelli di PSA ≤ 4 ng/mL presenta un valore predittivo positivo del 5-30% [31].

Inoltre, è stato rilevato che una percentuale non trascurabile di tumori prostatici rilevati tramite esplorazione rettale e con PSA < 4 ng/mL presenta caratteristiche associate a neoplasia clinicamente aggressiva [32].

L'esplorazione digitale ha un ruolo così rilevante perché circa il 70% dei carcinomi prostatici si localizza nella zona periferica della ghiandola, risultando quindi ben valutabile per via della prossimità della prostata rispetto alla parete anteriore del retto.

Circa il 20% dei tumori che si sviluppano a livello della zona transizionale possono dunque risultare non palpabili e di conseguenza essere riscontrati solo una volta raggiunti volumi tumorali maggiori e valori di PSA superiori. Nonostante questo, i carcinomi della zona di transizione della ghiandola risultano associati a caratteristiche patologiche più favorevoli e migliore sopravvivenza libera da recidive rispetto ai tumori della zona periferica [33].

Quindi, sebbene indispensabile per la valutazione del paziente, l'esplorazione rettale è gravata da bassi livelli di sensibilità e specificità, motivo per cui deve essere sempre associata ad altre metodiche per giungere a diagnosi definitiva.

1.5.2 Dosaggio Antigene Prostatico Specifico (PSA)

Il PSA (Antigene Prostatico Specifico) è una glicoproteina prodotta dalla ghiandola prostatica che ha la funzione di partecipare alla fluidificazione del liquido seminale [34].

Viene quindi secreto nel liquido seminale e rilasciato nel sangue in condizioni fisiologiche solo in quantità minime: il PSA dosato in sede ematica si può riscontrare sia coniugato a inibitori enzimatici che in forma libera (PSA libero) e la loro somma costituisce il PSA totale [7].

Il PSA rappresenta un marcatore organo-specifico, non cancro-specifico; infatti, aumenti dei livelli del PSA possono essere indicativi di diverse condizioni, sia fisiologiche che patologiche [7]:

- Attività sessuale: può influenzare i risultati se l'attività risale alle 24-72 ore antecedenti il prelievo.
- Attività fisica intensa: in particolare ciclismo e sport da sella eseguiti 24-72 ore prima del dosaggio.
- Infezioni delle vie urinarie e prostatite
- Ritenzione urinaria acuta
- Esplorazione rettale: è raccomandabile eseguire il prelievo per il dosaggio del PSA prima dell'ER o almeno 24 ore dopo l'esecuzione della manovra.
- Cistoscopia
- Biopsia prostatica
- Ipertrofia prostatica
- Tumore prostatico

Inoltre, esiste una certa variabilità in relazione all'etnia: individui di origine africana, rispetto a quelli di origine europea o americana, tendono ad avere livelli di PSA più alti; al contrario, soggetti di origine asiatica presentano tendenzialmente valori ridotti [34].

Così come esistono condizioni favorevoli all'aumento dei livelli di PSA, allo stesso modo sono state riscontrate situazioni favorevoli alla riduzione. In particolare, **inibitori della 5-alfa-reduttasi** risultano associati a un decremento dei valori:

- **Finasteride:** sebbene siano state rilevate ampie variazioni individuali, risulta essere responsabile di un decremento medio intorno al 50% a distanza di 6 mesi dall'inizio del trattamento [35].
- **Dutasteride:** dopo 6 mesi di trattamento sembra determinare riduzioni del PSA intorno al 40-60% del valore basale; inoltre, in soggetti sottoposti a precedente biopsia prostatica con esito negativo, il dosaggio del PSA ha dimostrato una migliore performance come marcatore tumorale in pazienti che assumevano Dutasteride rispetto a placebo [36].

A causa della presenza di queste condizioni confondenti e della natura tendenzialmente indolente del carcinoma prostatico, è ampiamente dibattuto l'utilizzo del dosaggio del PSA come test di screening di popolazione per la diagnosi precoce.

Lo screening ha dimostrato benefici nel ridurre la mortalità specifica per carcinoma prostatico e impatto favorevole sui tassi di metastatizzazione; tuttavia, questi vantaggi risultano controbilanciati dal conseguente sovratrattamento di carcinomi a basso rischio e dagli effetti collaterali legati alla terapia [37].

Inoltre, è stato evidenziato che lo screening del tumore alla prostata sembra associarsi a impatti minimi e transitori sulla qualità della vita [38].

Attualmente l'European Association of Urology (EAU) fornisce raccomandazioni cliniche precise per l'esecuzione del test di screening del tumore prostatico per la diagnosi precoce (figura 7).

Recommendations	Strength rating
Do not subject men to prostate-specific antigen (PSA) testing without counselling them on the potential risks and benefits.	Strong
Offer an individualised risk-adapted strategy for early detection to a well-informed man with a life-expectancy of at least fifteen years.	Weak
Offer early PSA testing to well-informed men at elevated risk of having PCa: <ul style="list-style-type: none"> • men from 50 years of age; • men from 45 years of age and a family history of PCa; • men of African descent from 45 years of age; • men carrying <i>breast cancer gene 2 (BRCA2)</i> mutations from 40 years of age. 	Strong
Offer a risk-adapted strategy (based on initial PSA level), with follow-up intervals of two years for those initially at risk: <ul style="list-style-type: none"> • men with a PSA level of > 1 ng/mL at 40 years of age; • men with a PSA level of > 2 ng/mL at 60 years of age; Postpone follow-up up to eight years in those not at risk.	Weak
Stop early diagnosis of PCa based on life expectancy and performance status; men who have a life-expectancy of less than fifteen years are unlikely to benefit.	Strong

Figura 7, Raccomandazioni per la diagnosi precoce individuale [18].

Altro oggetto di dibattito, è il valore del cut-off del PSA al quale fare riferimento.

Dal momento che esiste una correlazione diretta e significativa tra l'aumento dell'età e i livelli sierici di PSA, è stato proposto di aggiustare i limiti superiori di normalità del PSA in base alle fasce di età [39].

Tabella 1, Correzione cut-off PSA per età [39].

Fascia di età	Limite superiore di PSA (ng/mL)
40-49 anni	2,1
50-59 anni	3,2
60-69 anni	4,9
70-79 anni	6,5

Per migliorare l'accuratezza diagnostica del PSA sono stati introdotti dei parametri, definiti “derivati del PSA”, in grado di fornire informazioni aggiuntive rilevanti ai fini prognostici e di trattamento:

- **PSA libero/PSA totale:** il rapporto tra PSA libero e PSA totale (PSA libero + PSA legato a proteine) è un parametro che può essere utilizzato nei casi in cui il PSA totale iniziale risulti compreso tra 3-10 ng/mL. Infatti, per valori < 10 ng/mL ha dimostrato una sensibilità diagnostica del 70% [40].
- **PSA velocity (PSAV):** misura la velocità di incremento dei livelli del PSA nel tempo. È stato dimostrato che questo parametro assume valore predittivo in quanto risulta significativamente correlato allo stadio patologico e al Gleason Score (ma non al volume prostatico) [41].

La velocità di crescita dei livelli del PSA può essere uno strumento utile per identificare precocemente tumori con caratteristiche aggressive e potenzialmente letali, permettendo di intervenire quando i valori del PSA sono bassi (< 4 ng/mL) e la malattia si trova ancora in una fase curabile. In particolare, una PSA velocity > 0,35 ng/mL l'anno è stata associata a rischio significativamente più elevato di morte per tumore prostatico: soggetti con PSAV $\leq 0,35$ ng/mL/anno hanno mostrato una sopravvivenza cancro-specifica del 92%, rispetto al 54% relativo a valori superiori alla soglia [42].

- **PSA density (PSA-D):** rappresenta il rapporto tra il livello di PSA sierico e il volume prostatico, possibilmente misurato tramite RMN [43]. Più alto è il valore della PSA-D e maggiore è la probabilità che si tratti di un tumore della prostata clinicamente significativo. Diversi studi hanno infatti rilevato che un valore superiore a 0,1 – 0,15 ng/mL è predittivo di carcinoma prostatico: PSA-D < 0,15 ng/mL potrebbe essere considerato un cut-off per identificare quali pazienti sottoporre esclusivamente a monitoraggio e quali a biopsia prostatica [44]. È stato stimato che l'omissione di biopsia in pazienti con PSA elevato e PSA-D $\leq 0,07$ ng/mL permetterebbe di evitare il 19,7% delle procedure biotiche, impedendo però la diagnosi del 6,9% dei carcinomi prostatici [45]. Affinché la PSA-D rimanga predittiva per tumore della prostata è importante che sia combinata con i punteggi PI-RADS della RMN [46].

Il dosaggio del PSA non ha solo ruolo diagnostico: infatti, il suo monitoraggio risulta fondamentale per il follow-up di pazienti che hanno subito trattamento radicale (intervento chirurgico di prostatectomia o radioterapico).

Generalmente a distanza di 3-6 mesi dal trattamento viene raggiunto il PSA nadir (TnPSA: tempo di raggiungimento del nadir), ovvero il più basso livello di glicoproteina riscontrato nel sangue in seguito a terapia radicale. Il nadir è considerato il più importante indicatore prognostico indipendente per la sopravvivenza libera da malattia: valori molto bassi indicano buona risposta terapeutica, mentre valori più elevati o in rapido rialzo sono associati ad aumentato rischio di recidiva. I tempi di riduzione del PSA risultano più lenti in seguito a radioterapia piuttosto che a prostatectomia radicale e, sebbene il valore di cut-off ottimale rimanga controverso, un nadir del PSA < 0,5 ng/mL e un TnPSA > 24 mesi risultano associati a migliori tassi di sopravvivenza libera da malattia a otto anni [47].

1.5.3 Altri marcatori

Per migliorare ulteriormente la rilevazione e stratificazione del rischio nei pazienti con tumore alla prostata, evitando biopsie potenzialmente non necessarie, sono stati proposti altri biomarcatori urinari e sierici. Tuttavia, le evidenze sono ancora insufficienti per formulare specifiche raccomandazioni applicabili alla pratica clinica [7, 48].

1.5.4 Ecografia Transrettale (TRUS)

L'ecografia transrettale (Trans-Rectal Ultra-Sound, TRUS) presenta diversi limiti come strumento diagnostico.

Infatti, sebbene la maggior parte dei carcinomi prostatici si presenti con lesioni ipoecogene facilmente identificabili tramite TRUS, una percentuale non trascurabile (circa 40%) è in forma iperecogena o isoecogena [7].

Per ovviare ai limiti della TRUS, sono in corso tentativi di sviluppo di nuove modalità ecografiche come il micro-Doppler, la sono-elastografia e l'ecografia con contrasto: queste tecniche, sia da sole che combinate nella cosiddetta "ecografia multi-parametrica" (mp-US), sembrano fornire risultati preliminari promettenti [49].

Tuttavia, lo studio CADMUS ha mostrato che la mp-US risulta rilevare il 4,3% in meno di tumori prostatici clinicamente significativi rispetto alla Risonanza Magnetica multiparametrica (mpMRI), sottoponendo l'11,1% dei pazienti in più a biopsia [50].

Attualmente, le principali applicazioni dell'ecografia transrettale nella pratica clinica sono le seguenti:

- **Biopsia fusion:** si tratta di una tecnica bioptica che si avvale della sovrapposizione delle immagini ottenute tramite mpMRI a quelle dell'ecografia transrettale.
L'allineamento delle immagini può essere eseguito tramite un software dedicato oppure dall'operatore stesso, che può campionare cognitivamente la prostata tramite TRUS grazie alla mappa visiva fornita dalla mpMRI [51].
La biopsia fusion per via transperineale (TP-Fusion) attualmente rappresenta l'approccio preferenziale, in quanto associata a tassi di rilevamento più elevati e minor rischio infettivo [52].
- **Calcolo del volume prostatico per la valutazione della PSA density:** la TRUS può essere utilizzata come strumento per valutare le dimensioni della ghiandola, ma rispetto alla mpMRI sottostima il volume prostatico. Per questo motivo, la PSA-D calcolata sulla base dei dati ottenuti tramite Risonanza Magnetica multiparametrica può essere associata a migliore rilevazione del tumore prostatico rispetto a TRUS [43].

1.5.5 Tomografia Computerizzata (TC)

Alla TC l'anatomia zonale della ghiandola non è riconoscibile, così come non risulta distinguibile la differenza tra tessuto neoplastico e tessuto fisiologico in termini di densità radiologica [7].

La TC perfusionale può risultare in grado di identificare il tumore, ma la sua affidabilità nella localizzazione è limitata ai casi di adenocarcinoma prostatico ad alto grado (Gleason score > 8) e alto volume [53].

Per questi motivi, sebbene abbia un ruolo importante nella stadiazione e nel follow-up della malattia in presenza di metastasi, la Tomografia Computerizzata non assume un ruolo nel processo diagnostico.

1.5.6 Risonanza Magnetica multiparametrica (mpMRI)

La RM prostatica combina diverse sequenze (T2W, DWI e DCE) per identificare con precisione il carcinoma prostatico; generalmente viene eseguita in seguito a sospetti fondati sull'esplorazione rettale e sui livelli del PSA.

La RM si associa a un'elevata sensibilità e, di conseguenza, a un eccellente valore predittivo negativo nell'escludere la presenza di tumore prostatico clinicamente significativo.

Nella meta-analisi Cochrane la mpMRI ha mostrato una sensibilità di 0,91 (IC 95%: 0,83 – 0,95) e una specificità di 0,37 (IC 95%: 0,29 – 0,46) per tumori ISUP ≥ 2 , salendo ad una sensibilità di 0,95 (IC 95%: 0,87 – 0,99) e scendendo ad una specificità di 0,35 (IC 95%: 0,26 – 0,46) per tumori ISUP di grado ≥ 3 [54].

Nell'algoritmo diagnostico tradizionale l'indicazione a biopsia si basava esclusivamente su soglie di PSA elevate o esplorazione rettale anomala. Attualmente, per ridurre il rischio di biopsie non necessarie, si ricorre a percorsi combinati o sequenziali a due o più livelli (che comprendono principalmente PSA e mpMRI) per porre indicazione di biopsia prostatica [18].

Numerosi studi hanno evidenziato la superiorità del cosiddetto "MRI pathway", ovvero l'esecuzione di mpMRI in tutti i pazienti con sospetto di tumore prostatico per definire la necessità di biopsia. In particolare, rispetto al percorso tradizionale (biopsia sistemica in tutti i pazienti con sospetto), MRI pathway ha permesso di [55]:

- Ridurre significativamente il numero di biopsie non necessarie in caso di mpMRI negativa.
- Ridurre l'over-diagnosi (ovvero la diagnosi di tumori ISUP 1).
- Aumentare la diagnosi di tumori ISUP ≥ 2 con precedente biopsia negativa [54].

Nel referto della mpMRI deve essere riportata la probabilità che la lesione identificata sia un carcinoma prostatico clinicamente significativo in termini di PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System). I punteggi PI-RADS, aggiornati alla versione 2.1 del 2019, rappresentano lo standard internazionale per la refertazione della Risonanza Magnetica multiparametrica della prostata [56].

I livelli definiti dalle linee guida PI-RADS v2.1 sono cinque e sono progressivamente correlati a maggiore probabilità di lesione tumorale clinicamente significativa (*figura 8*).

PI-RADS

PI-RADS 1 = Very low - clinically significant cancer highly unlikely

PI-RADS 2 = Low - clinically significant cancer unlikely

PI-RADS 3 = Intermediate - clinically significant cancer equivocal

PI-RADS 4 = High - clinically significant cancer likely

PI-RADS 5 = Very high - clinically significant cancer highly likely

Figura 8, livelli PI-RADS v2.1 [57].

La resa diagnostica e il numero di procedure biotiche potenzialmente evitate dal MRI pathway dipendono proprio dalla soglia PI-RADS; infatti, ai diversi punteggi corrispondono sensibilità e specificità della RM per malattia significativa differenti [58]:

- **PI-RADS ≥ 3** : sensibilità del 96% (IC 95%: 95 – 98) e specificità del 43% (IC 95%: 33 – 54)
- **PI-RADS ≥ 4** : sensibilità dell'89% (IC 95%: 85 – 92) e specificità del 66% (IC 95%: 58 – 74)

Di conseguenza, anche i tassi di rilevamento (CDR - Cancer Detection Rate) di tumori ISUP Grade Group ≥ 2 variano in base al livello di rischio PI-RADS (*tabella 2*) [58].

Tabella 2, CDR in base a livelli PI-RADS [58].

Punteggio PI-RADS	Cancer Detection Rate
PI-RADS 1	6%
PI-RADS 2	5%
PI-RADS 3	19%
PI-RADS 4	54%
PI-RADS 5	84%

Inoltre, è stato evidenziato un ruolo crescente della PSA-D nella stratificazione del rischio; in particolare, è stato dimostrato che il valore predittivo negativo di una mpMRI è più elevato in pazienti con PSA-D < 0,15 ng/mL. Valori inferiori a questa soglia, in presenza di mpMRI pre-biottica negativa, rappresentano il fattore più utile per identificare soggetti senza carcinoma prostatico significativo e che, di conseguenza, possono evitare la biopsia [59].

Sulla base di una metanalisi che ha considerato oltre 3000 pazienti biopsy-naïve, è stata associata una determinata prevalenza di tumore ISUP ≥ 2 per ogni livello di PSA-D in ciascuna categoria PI-RADS (figura 9) [60].

Risk-adapted biopsy decision tool - matrix table		Multivariate risk assessment indicating likely prevalence of clinically significant prostate cancer					
		increasing prevalence →					
		MRI score	Risk assessment	PSAD (ng/mL/mL)			
				< 0.10	0.10 – 0.15	0.15 – 0.20	≥ 0.20
	Risk category	low	intermediate-low	intermediate-high	high		
Risk assessment on MRI indicating likely prevalence of clinically significant prostate cancer	← increasing prevalence	PI-RADS 1-2	low	no biopsy	no biopsy	no biopsy	highly consider biopsy
		PI-RADS 3	intermediate	no biopsy	consider biopsy	highly consider biopsy	perform biopsy
		PI-RADS 4-5	high	perform biopsy	perform biopsy	perform biopsy	perform biopsy

Figura 9, Prevalenza di tumore prostatico clinicamente significativo in relazione a PSA-D e PI-RADS [60].

Considerati tutti i dati, le linee guida 2024 raccomandano di [7]:

- Eseguire mpMRI prima della biopsia.
- In caso di mpMRI positiva eseguire una biopsia combinata (sistematica + target) in pazienti biopsy-naïve (solo target in pazienti con pregressa biopsia sistematica negativa).
- In caso di mpMRI negativa non eseguire alcuna biopsia qualora il rischio di tumore prostatico risultasse basso (es. PSA-D < 0,15 ng/mL).
- In caso di mpMRI negativa eseguire biopsia sistematica qualora il rischio di tumore prostatico fosse alto.

1.5.7 Agobiopsia prostatica

L'agobiopsia prostatica rappresenta lo strumento fondamentale per la diagnosi di carcinoma prostatico e può essere eseguita ricorrendo a diverse strategie e approcci [18].

Le due strategie principali sono costituite da:

- **Biopsia sistematica:** non prevede l'utilizzo della diagnostica per immagini precedentemente alla biopsia; di conseguenza, i prelievi vengono eseguiti in diverse zone della ghiandola senza aver individuato precisamente la localizzazione della lesione sospetta. Durante questa procedura deve essere prelevato un numero minimo di frustoli pari a 12; un numero superiore non sembra aumentare significativamente il tasso di rilevazione del tumore [61].
- **Biopsia target:** consiste nell'esecuzione di una biopsia mirata della lesione sospetta mostrata in MRI. Le immagini utilizzate per la biopsia guidata possono essere ottenute tramite tre tecniche differenti (cognitive fusion, software fusion e in-bore MRI) e nessuna risulta superiore alle altre in termini di rilevazione del tumore [62].

La biopsia mirata è risultata significativamente superiore alla biopsia sistematica per il rilevamento di tumori ISUP Grade Group ≥ 2 , sia in pazienti biopsy-naïve [63] che in soggetti con precedente biopsia negativa [64].

È richiesto un minimo di 3-5 prelievi per un campionamento adeguato della lesione rilevata alla RM [65].

Attualmente, il gold standard è rappresentato dalla **biopsia combinata** (sistematica + target), che garantisce un più alto tasso di rilevamento di carcinoma prostatico clinicamente significativo.

Infatti, questa strategia permette di campionare sia porzioni identificate come sospette alla RM, sia porzioni potenzialmente significative ma non individuabili all'imaging, riducendo dunque il rischio di mancata diagnosi di tumori aggressivi rispetto alla sola biopsia target o sistematica [66].

Per l'esecuzione dell'agobiopsia prostatica si può ricorrere a due approcci, transperineale (TP) oppure transrettale (TR), entrambi eseguibili in anestesia locale [67].

Confrontando le sensibilità dei due approcci sono stati ottenuti risultati differenti; tuttavia, il trial PERFECT ha evidenziato tassi di rilevamento più elevati per i tumori anteriori tramite approccio transperineale (41% in TP e 27% in TR), mentre le lesioni posteriori hanno prodotto tassi di rilevamento maggiori tramite l'approccio transrettale (59% in TR e 44% in TP) [68].

A prescindere dai dati sulla sensibilità, la biopsia transperineale ad oggi è da preferire rispetto all'approccio transrettale per via della riduzione significativa di complicanze infettive e rettorragia [69].

Risulta invece dibattuta la necessità di profilassi antibiotica prima della biopsia transperineale, in quanto confrontando i tassi di infezione post-biopsica TP sono stati ottenuti risultati comparabilmente bassi indipendentemente dalla somministrazione o meno di profilassi [70].

Recommendations	Strength rating
Perform prostate biopsy using the transperineal approach due to the low risk of infectious complications and better antibiotic stewardship.	Strong
Use routine surgical disinfection of the perineal skin for transperineal biopsy.	Strong
Use rectal cleansing with povidone-iodine prior to transrectal prostate biopsy.	Strong
Use either target prophylaxis based on rectal swab or stool culture; or augmented prophylaxis (two or more different classes of antibiotics); for transrectal biopsy.	Weak
Ensure that prostate core biopsies from different sites are submitted separately for processing and pathology reporting.	Strong

Figura 10, Raccomandazioni per l'esecuzione di biopsia prostatica [18].

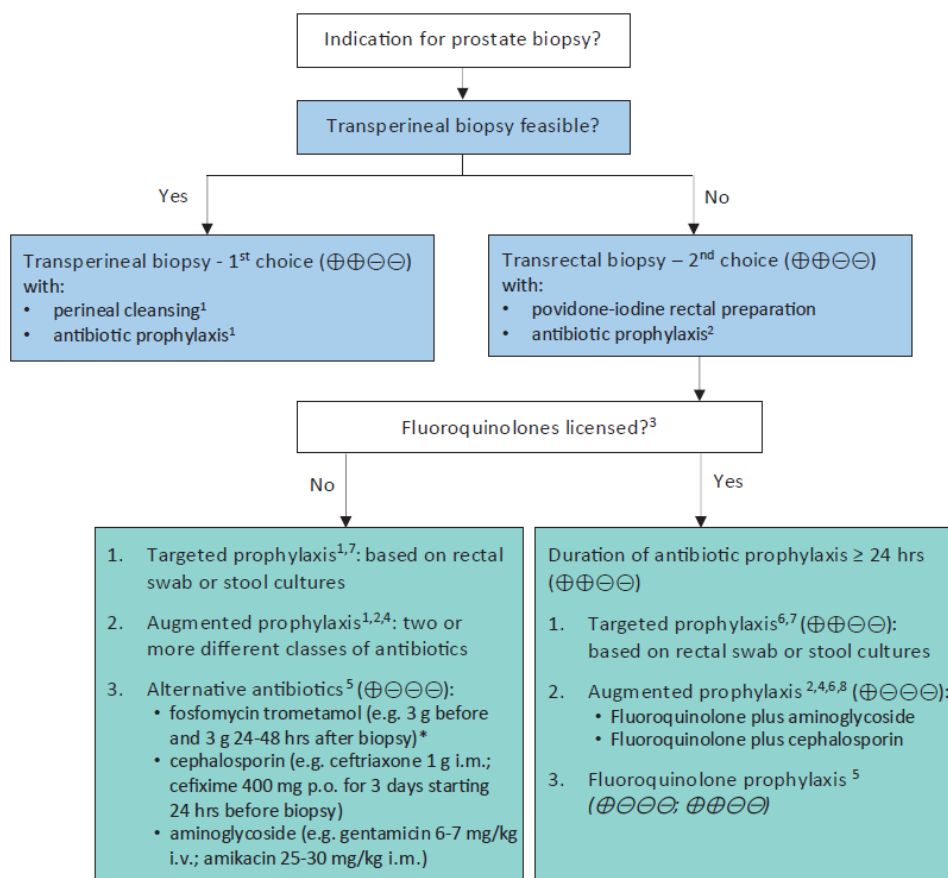


Figura 11, Workflow per la riduzione di complicanze infettive [18].

1.6 STADIAZIONE

La stadiazione consiste nella definizione accurata dell'estensione della malattia, dato fondamentale per la valutazione della prognosi e per la scelta della strategia terapeutica [7].

Tenendo presente che, ad oggi, la stadiazione clinica è associata a sotto-stadiazione rispetto alla stadiazione post-chirurgica, per la valutazione del TNM si può ricorrere a diversi approcci.

Per la valutazione dell'estensione locale della neoplasia (T) ci si può avvalere di:

- Esplorazione rettale
- Risonanza Magnetica multiparametrica

Lo studio dei linfonodi pelvici (N) può avvenire tramite:

- Tomografia Computerizzata con mezzo di contrasto (TC mdc)
- RM
- Linfadenectomia pelvica: considerando la scarsa accuratezza delle precedenti due metodiche, la linfadenectomia pelvica mantiene un ruolo fondamentale nella stadiazione.

Infine, per la valutazione della presenza di malattia metastatica, si può ricorrere a:

- Scintigrafia ossea
- TC mdc
- PET/CT

1.6.1 Ruolo dell'esplorazione rettale

L'esplorazione rettale è importante per determinare volume, consistenza, simmetria e regolarità dei margini della porzione posteriore periferica della ghiandola prostatica. Tuttavia, rappresenta uno strumento poco accurato per la determinazione dell'estensione locale della neoplasia, in quanto si associa a una sottostima del reale volume: in uno studio comparativo, 7 pazienti su 17 hanno presentato, in seguito a prostatectomia radicale, un'estensione tumorale reale di dimensioni più che duplicate rispetto a quelle riscontrate alla palpazione [71].

1.6.2 Ecografia Transrettale (TRUS)

L'ecografia transrettale (TRUS) può avere un ruolo nella stadiazione per la definizione dell'estensione extracapsulare del tumore prostatico [72].

Tuttavia, ad oggi la mpMRI offre una risoluzione superiore e in futuro potrebbero essere introdotte nuove tecniche promettenti come la micro-ultrasound (mUS) [73].

1.6.3 Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)

La RMN svolge un ruolo fondamentale per la stadiazione, sia dell'estensione locale (T), sia del coinvolgimento di linfonodi locoregionali (N) e metastasi (M).

In particolare, la RM multiparametrica (mpMRI) attualmente rappresenta la migliore tecnica disponibile per la stadiazione locale (T) del tumore prostatico: uno studio randomizzato ha dimostrato come pazienti sottoposti a mpMRI pre-operatoria, e successivamente a prostatectomia radicale robotica, abbiano riportato un numero significativamente più elevato di procedure nerve-sparing bilaterali e migliore controllo biochimico a 5 anni [74].

Inoltre, insieme alla TC, la RM pesata in T1 e T2 permette di studiare indirettamente il coinvolgimento di linfonodi locoregionali (N) valutando diametro e morfologia linfonodale; tuttavia, la soglia dimensionale ideale per i linfonodi rimane incerta perché le dimensioni dei linfonodi non metastatici variano ampiamente e possono sovrapporsi a quelle dei linfonodi metastatici [18].

La RM pesata in diffusione (DW-MRI) è in grado di rilevare metastasi in linfonodi di dimensioni fisiologiche, ma una DW-MRI negativa non può escludere la presenza di metastasi linfonodali [75].

La RM total-body e dello scheletro assiale pesata in diffusione è risultata più sensibile della scintigrafia ossea nella rilevazione di metastasi ossee nel carcinoma prostatico ad alto rischio; inoltre, ha dimostrato maggiore sensibilità e specificità per l'individuazione di metastasi viscerali e linfonodali rispetto alla combinazione di scintigrafia ossea e TC addomino-pelvica [76].

In pazienti con tumore prostatico a rischio intermedio sfavorevole si può ricorrere all'approccio "all-in-one" tramite RM total-body con integrazione delle sequenze della mpMRI: questa strategia di stadiazione permette di ottenere nella stessa seduta i parametri T, N e M [7].

1.6.4 Tomografia Computerizzata (TC)

La TC non viene impiegata per la stadiazione dell'estensione locale (T), ma insieme alla scintigrafia ossea rappresenta lo strumento più diffuso per la stadiazione dei parametri N e M [7]. Tuttavia, dal momento che è stata dimostrata scarsa accuratezza della TC per la rilevazione di metastasi linfonodali [77], l'utilizzo di Tomografia Computerizzata per la stadiazione dovrebbe essere limitato ai casi istologicamente classificati come ad alto rischio [78].

1.6.5 Scintigrafia ossea

La scintigrafia ossea è una tecnica stadiativa eseguita per la valutazione della malattia metastatica ossea in pazienti con carcinoma prostatico; in particolare, la modalità imaging più diffusa per la stadiazione di metastasi scheletriche in questi pazienti è la scintigrafia ossea total-body con ^{99m}Tc-fosfonati [7].

La scintigrafia ossea total-body con traccianti a base di ^{99m}Tc-fosfonati è caratterizzata da un'elevata sensibilità (85-95%) e scarsa specificità, motivo per cui il passaggio a SPECT/CT può significativamente migliorare l'accuratezza diagnostica nel rilevamento delle lesioni ossee [79].

L'esecuzione di scintigrafia ossea, come la TC, non è raccomandata in pazienti a basso rischio, con PSA < 10 ng/mL e/o Gleason score 6 [78].

Le condizioni in cui risulta indicata scintigrafia ossea per la stadiazione di metastasi sono le seguenti [7]:

- Stadio T1 e PSA > 20 ng/mL
- Stadio T2 e PSA > 10 ng/mL oppure Gleason score ≥ 8
- Stadio T3 o T4
- Presenza di sintomi scheletrici associabili alla neoplasia

1.6.6 Linfadenectomia pelvica

La linfadenectomia pelvica viene eseguita contestualmente alla prostatectomia radicale e rappresenta la procedura più accurata per la stadiazione dei linfonodi regionali (N).

La linfadenectomia standard comprende esclusivamente la fossa otturatoria, che costituisce la principale sede di metastatizzazione; tuttavia, per ottenere informazioni più accurate ai fini della stadiazione e della prognosi, è possibile l'esecuzione di linfadenectomia pelvica estesa. Quest'ultima prevede la rimozione di linfonodi sovrastanti l'arteria e la vena iliaca esterna, dei

linfonodi della fossa otturatoria (situati cranialmente e caudalmente al nervo otturatore) e dei linfonodi mediali e laterali all'arteria iliaca interna [18].

La linfadenectomia pelvica estesa permette di ottenere informazioni più accurate per la stadiazione e la prognosi nei pazienti ad alto rischio; tuttavia, l'aumentata estensione della linfadenectomia non sembra associata a migliori risultati oncologici e comporta aumentate complicanze post-operatorie [80].

Per evitare i rischi e le complicanze associati alla linfadenectomia pelvica estesa, è stata presa in considerazione la biopsia del linfonodo sentinella anche per il carcinoma prostatico: l'assenza di coinvolgimento del linfonodo sentinella potrebbe evitare linfadenectomia pelvica estesa [81]. L'identificazione del linfonodo sentinella può essere eseguita tramite iniezioni intraprostatiche di verde indocianina (ICG) oppure di ^{99m}Tc -nanocolloide.

Uno studio randomizzato ha confrontato la linfadenectomia pelvica dei soli linfonodi marcati con ICG rispetto alla linfadenectomia pelvica estesa, ottenendo i seguenti risultati: il tempo operatorio e il linfedema post-operatorio sono risultati superiori nel gruppo sottoposto a linfadenectomia pelvica estesa, mentre la sopravvivenza libera da BCR a 24 mesi non ha mostrato dati statisticamente significativi tra i due gruppi [82].

Invece, lo studio prospettico SENTINELLE ha valutato l'accuratezza diagnostica della dissezione linfonodale guidata da biopsia del linfonodo sentinella (in seguito a iniezione intraprostatica di ^{99m}Tc -nanocolloide) rispetto alla dissezione linfonodale pelvica estesa in pazienti con tumore prostatico a rischio intermedio/alto: il metodo del linfonodo sentinella ha mostrato una sensibilità del 95,4% (95% CI: 75,1 – 99,7), una specificità del 100% (95% CI: 96,6 – 100), un valore predittivo negativo del 99,2% (95% CI: 95,5 – 99,9) e un valore predittivo positivo del 100% (95% CI: 75,1 – 99,7) [83].

Un'alternativa emergente alla rimozione del linfonodo sentinella basata su iniezioni intraprostatiche è la linfadenectomia guidata da PSMA in seguito a iniezione endovenosa di radioisotopi [84].

Nella pratica clinica, la linfadenectomia di stadiazione è eseguita esclusivamente in pazienti affetti da carcinoma a rischio intermedio, alto o molto alto. Per valutare la necessità di linfadenectomia a scopo stadiativo è indicato ricorrere ad appositi nomogrammi che stimano il rischio di invasione linfonodale. Nel 2012, aggiornato poi nel 2017, è stato sviluppato il nomogramma di Briganti, associato a un'accuratezza predittiva dell'87,6%. Stabilendo un cut-off

del 5%, ovvero evitando linfadenectomia pelvica estesa in tutti i pazienti con rischio calcolato di metastasi linfonodale inferiore al 5%, il nomogramma di Briganti ha dimostrato una sensibilità del 87,8%, una specificità del 70,3% e un valore predittivo negativo del 98,4% [85].

Un altro nomogramma noto è quello del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC); tuttavia, uno dei modelli più recenti ha dimostrato, rispetto ai nomogrammi di Briganti e del MSKCC, una maggiore capacità predittiva stabilendo un cut-off del 7%: evitando di eseguire linfadenectomia pelvica estesa in pazienti con rischio di coinvolgimento linfonodale inferiore al 7%, la percentuale di pazienti con linfonodi positivi non identificata è dell'1,5% [86].

1.7 PET

La Tomografia a Emissione di Positroni (PET – Positron Emission Tomography) è una tecnica diagnostica di imaging che consente la valutazione quantitativa non invasiva di processi biochimici e funzionali [87].

I positroni sono particelle subatomiche di massa equivalente agli elettroni, ma dotate di carica positiva che, interagendo con la materia, generano due fotoni emessi simultaneamente e in direzioni opposte. Per l'utilizzo della PET vengono prodotti in laboratorio radionuclidi emettitori di positroni: questi radioisotopi (es. ^{18}F) vengono impiegati per marcare molecole biologicamente attive (es. fluorodesossiglucosio), successivamente somministrate per via endovenosa. Il radiofarmaco ottenuto si accumula in tessuti specifici e, data l'instabilità del radionuclide, si avrà decadimento con emissione di positroni. Il positrone emesso viaggia nel tessuto per una breve distanza perdendo la propria energia cinetica e interagendo con un elettrone presente negli atomi del tessuto. Positrone ed elettrone si annichilano a vicenda convertendo la propria massa in energia e producendo due fotoni gamma. I due fotoni emessi viaggiano a 180° l'uno dall'altro e il tomografo PET rileva simultaneamente i due fotoni (evento di coincidenza) calcolando la linea lungo la quale è avvenuta l'annichilazione per permettere di ricostruire un'immagine dell'attività metabolica. La quantità di radionuclide accumulato nel tessuto interferisce con l'intensità dell'immagine ottenuta, indicando i livelli di funzionalità dell'organo o tessuto [88, 89].

La concentrazione del tracciante in una determinata regione è espressa dal SUV (Standardized Uptake Value), un parametro semi-quantitativo che misura l'attività del tessuto esprimendo il rapporto tra la quantità di tracciante concentrata in una determinata area e la distribuzione media del corpo.

Il calcolo del SUV include alcune variabili individuali quali la quantità di tracciante somministrata, il peso del paziente e il tempo trascorso tra l'iniezione del tracciante e l'acquisizione dell'immagine [90].

La PET fornisce informazioni specifiche sullo stato metabolico e sull'espressione di antigeni organo-specifici o patologia-specifici, trovando diversi impieghi [88]:

- **Diagnosi di malignità:** differenziazione tra esiti cicatriziali, lesioni benigne, tumori maligni e recidive.
- **Valutazione del grado di malignità:** l'uptake dei traccianti è correlato al grado di malignità, fornendo indirettamente informazioni sulla prognosi.
- **Stadiazione:** la PET rappresenta una metodica eccellente per la stadiazione di diversi tumori, in particolare per la valutazione di metastatizzazione.
- **Valutazione di malattia residua**
- **Rilevazione di recidive**
- **Misurazione della risposta alla terapia**
- **Identificazione della sede di malattia:** fondamentale per la pianificazione di interventi chirurgici e per la diagnosi di patologie neurodegenerative.

Tuttavia, le immagini PET sono gravate da due limiti non trascurabili [91]:

- **Scattering:** fenomeno per cui entrambi i fotoni annichilati vengono deviati dalla loro originale direzione a causa di un'interazione di Compton, ma raggiungono comunque i detector posizionando erroneamente l'evento di coincidenza.
- **Attenuazione:** riduzione del numero di eventi di coincidenza che si verifica quando uno o entrambi i fotoni prodotti dall'annichilazione del positrone vengono assorbiti o deviati senza raggiungere i detector.

Per compensare questi fenomeni fisici la PET è stata integrata con la TC (PET/CT). Questa modalità di imaging ibrido è ormai la più utilizzata in quanto comporta una maggiore accuratezza nella localizzazione e caratterizzazione delle lesioni rispetto a PET o TC da sole [87].

Gli scanner PET hanno una geometria "full-ring" e vengono integrati con gli scanner TC in un unico dispositivo tramite fusione hardware, che consente di ottenere immagini sovrapposte in un'unica scansione posizionando il paziente una sola volta. Gli studi PET/CT convenzionali sono eseguiti in una modalità definita "step-and-shoot", in cui il letto del paziente viene spostato all'interno del gantry tra ogni fase di acquisizione di immagine; dal momento che questa modalità

può creare sovrapposizioni tra i vari segmenti di immagini, è stata introdotta la PET a movimento continuo (CBM – Continuous Bed Motion). In questa modalità il lettino del paziente si muove in modo continuo per tutta la durata della scansione, permettendo di acquisire dati senza interruzioni con conseguente aumento dell'uniformità e della sensibilità di acquisizione [92].

1.7.1 Radiofarmaci nella PET/CT

La medicina nucleare si basa sull'utilizzo di traccianti radioattivi, ovvero radiofarmaci, la cui struttura consiste in un radionuclide (isotopo radioattivo) chimicamente legato a una molecola vettore. La molecola vettore è responsabile dell'interazione specifica con le cellule o i tessuti bersaglio. In alcuni radiofarmaci il radionuclide funge anche da vettore: è l'esempio del Fluoro-18 (^{18}F), in cui la forma anionica è in grado di legarsi avidamente al tessuto osseo rendendolo idoneo per la PET ossea [92].

I radionuclidi ottenuti in laboratorio presentano un eccesso di protoni nel proprio nucleo risultando instabili: al fine di eliminare questo eccesso, i protoni vengono convertiti in positroni che, combinandosi con gli elettroni, convertono la propria massa in due raggi gamma di annichilazione da 511 keV ciascuno, emessi con un angolo di 180° . La rilevazione di entrambi i raggi gamma da parte della PET permette una ricostruzione dell'immagine fedele alla concentrazione di radionuclide nel corpo [92].

I radionuclidi sono generati tramite reazioni nucleari all'interno di un ciclotrone o mediante specifici meccanismi di decadimento da un generatore; prima che il tracciante venga somministrato, vengono intraprese misure di controllo qualità per garantire un adeguato profilo di sicurezza ed efficacia del radiofarmaco. Tra i vari radionuclidi disponibili, il più ampiamente utilizzato è il Fluoro-18 (^{18}F) in quanto, rispetto ad altri radioisotopi, presenta alcuni vantaggi unici che includono [93]:

- **Basso range dei positroni** (< 1 mm): dopo l'emissione, il positrone percorre una distanza brevissima (< 1 mm) prima di annichilirsi, questo consente la generazione di immagini ad alta risoluzione spaziale.
- **Profilo di emissione chiaro**: ^{18}F decade emettendo positroni nel 97% dei casi, con solo il 3% di cattura elettronica che compete con l'emissione di positroni, di conseguenza il segnale risulta più intenso e con minori interferenze.
- **Tempo di emivita ottimale**: ha un tempo di emivita di circa due ore, sufficientemente lungo da permettere il trasporto e l'utilizzo in strutture che non posseggono un ciclotrone, ma abbastanza breve da non lasciare radioattività residua prolungata nel paziente.

Il primo utilizzo della radioattività per quantificare processi biologici risale al 1923, quando George de Hevesy misurò l'assorbimento di piombo radioattivo nelle piante [94].

Il chimico ungherese comprese che, essendo gli isotopi stabili e radioattivi inseparabili, l'isotopo radioattivo misurabile può essere utilizzato come indicatore per il corrispondente isotopo stabile per quantificare i processi biologici [95].

Dalle sue applicazioni George de Hevesy ha introdotto il “principio del tracciante”, uno dei principi base della medicina nucleare e della tecnica dei traccianti radioattivi: dal momento che la radioattività produce molta più energia delle reazioni chimiche, la sostituzione dell'atomo stabile con il radioisotopo permette di rilevare la presenza del tracciante anche a concentrazioni estremamente basse.

Nell'ambito del carcinoma prostatico i radiofarmaci maggiormente utilizzati, a scopo prevalentemente stadiativo, comprendono sia radiofarmaci indicatori di incrementato metabolismo, sia a “target molecolare” e includono [7]:

- **^{18}F -FDG** (fluorodesossiglucosio): è il radiofarmaco più utilizzato e può essere applicato in oncologia, cardiologia, neurologia e per l'identificazione di infiammazioni e infezioni. Essendo il fluorodesossiglucosio un analogo del glucosio e un substrato per i trasportatori GLUT della membrana cellulare, la concentrazione cellulare di ^{18}F -FDG riflette il metabolismo cellulare del glucosio. Dal momento che il metabolismo del glucosio risulta aumentato in tutte le cellule tumorali per via dell'effetto Warburg¹, anche nel carcinoma prostatico può essere applicata per la stadiazione e il monitoraggio del trattamento [92].
- **^{18}F -NaF** (sodio fluoruro): la PET o PET/CT con ^{18}F -fluoruro di sodio, analogamente alla scintigrafia ossea, nel contesto del tumore della prostata può essere utilizzata solo per la valutazione della presenza di metastasi ossee. In particolare, questo tracciante ha mostrato specificità simile e sensibilità superiore rispetto alla scintigrafia ossea nel rilevare attività osteoblastica in pazienti con carcinoma prostatico ad alto rischio di nuova diagnosi [96].
- **^{18}F -Fluciclovina**: si tratta di un amminoacido sintetico radiomarcato indicato in caso di recidiva biochimica in seguito a trattamento primario; in particolare, dal momento che nella PET con ^{18}F -Fluciclovina risulta assente la captazione vescicale, l'utilizzo di questo radiofarmaco è particolarmente sensibile per l'identificazione di recidive nello scavo pelvico [97].

¹ L'effetto Warburg è il fenomeno metabolico per cui le cellule tumorali prediligono la glicolisi anaerobia fermentando il glucosio in lattato, anche in presenza di ossigeno: ne deriva un elevato consumo di glucosio alla base della diagnostica PET.

- **¹⁸F-colina** oppure **¹¹C-colina**: può essere applicata in fase stadiativa del carcinoma prostatico, sia per la valutazione del coinvolgimento linfonodale (N), che per l'individuazione di metastasi viscerali e linfonodali (M).
- **¹⁸F-PSMA** oppure **⁶⁸Ga-PSMA** (Prostate Specific Membrane Antigen): il radiofarmaco ⁶⁸Ga/¹⁸F-PSMA agisce legando una proteina ampiamente espressa in caso di carcinoma prostatico, motivo per cui il suo utilizzo in fase stadiativa ha mostrato accuratezza nella rilevazione di metastasi linfonodali e scheletriche superiore rispetto a TC e/o scintigrafia ossea [98].

1.7.2 PET/CT con colina nel carcinoma prostatico

La PET con colina radiomarcata con ¹¹C o ¹⁸F può essere impiegata sia in fase di stadiazione nelle neoplasie prostatiche di nuova diagnosi, sia in fase di ristadiazione in sospetto di recidiva.

La capacità della PET/CT con colina di identificare metastasi linfonodali e a distanza nella stadiazione iniziale è stata valutata in uno studio multicentrico di 236 pazienti che ha confrontato l'efficacia della PET/CT con ¹⁸F-colina rispetto all'imaging convenzionale nei tumori della prostata a rischio intermedio/alto. La PET/CT con colina ha dimostrato una sensibilità nettamente maggiore e il suo utilizzo ha comportato una riduzione di circa l'8% delle linfadenectomie estese non necessarie rispetto alla TC con contrasto. Inoltre, la PET/CT con ¹⁸F-colina ha contribuito ad aumentare del 4% i tassi di sopravvivenza [99].

Oltre alla stadiazione in nuove diagnosi, la PET con ¹¹C/¹⁸F-colina è indicata in caso di aumenti del PSA in seguito a prostatectomia radicale o radioterapia con intento radicale; in particolare, è comunemente utilizzata durante la ristadiazione in presenza di [100]:

- PSA \geq 1 ng/mL
- PSA doubling time (PSA DT) < 6 mesi
- PSA velocity > 1 ng/mL/anno

1.7.3 PET/CT con PSMA nel carcinoma prostatico

Il PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) è una glicoproteina transmembrana che risulta espressa in quantità fino a 1000 volte più elevate nel carcinoma prostatico rispetto ai tessuti sani. Si tratta dunque di una metallo-peptidasi legata alla membrana, sovraespressa nel 90-100% delle cellule tumorali: la sua sovraespressione selettiva rende il PSMA un marcatore tissutale affidabile per il carcinoma prostatico ed è considerato un bersaglio ideale sia per l'imaging che per la terapia tumore-specifica tramite radionuclidi terapeutici come ¹⁷⁷Lu (Lutezio-177) [101].

Tuttavia, nonostante il nome, il PSMA non è specifico della prostata in quanto può essere fisiologicamente espresso anche nelle ghiandole salivari e lacrimali, nell'intestino tenue e nei tubuli renali [92].

Per l'imaging PET con PSMA nel tumore alla prostata sono stati sviluppati due radiofarmaci diagnostici, uno marcato con ^{18}F (^{18}F -PSMA-1007) e uno con ^{68}Ga (^{68}Ga -PSMA-11). Il Gallio-68, a differenza del Fluoro-18, può essere prodotto in assenza di ciclotrone tramite un generatore $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$; tuttavia, l'utilizzo di ^{68}Ga come radionuclide presenta alcuni svantaggi [92]:

- **Bassa resa produttiva:** la capacità è di 2-4 pazienti per lotto di produzione del composto marcato; al contrario, il ^{18}F viene prodotto dai ciclotroni in grandi quantità (> 100 dosi per lotto di produzione).
- **Breve emivita** (circa 68 minuti)
- **Impossibilità di produzione e distribuzione centralizzata:** è necessaria la presenza di un generatore $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ in loco per la sua produzione, a differenza del Fluoro-18 che può essere trasportato su lunghe distanze grazie alla sua emivita di 109,8 minuti.
- **Energia del positrone elevata con raggio di azione relativamente lungo** (> 1 mm): può comportare una risoluzione spaziale inferiore rispetto al ^{18}F che ha raggio di azione < 1 mm.

La PET/CT con PSMA può essere impiegata in fase di stadiazione per la ricerca di coinvolgimento linfonodale pelvico e la presenza di metastasi a distanza. In particolare, è stato riscontrato che la ^{68}Ga -PSMA, rispetto a RM, si associa a maggiore sensibilità e a simile specificità per la stadiazione pre-operatoria di metastasi linfonodali nel cancro prostatico a rischio intermedio e alto [102]. La PET/CT con PSMA risulta più sensibile nella stadiazione di N rispetto a RM, TC addominale con mezzo di contrasto e PET/CT con colina; tuttavia, metastasi linfonodali di dimensioni inferiori alla risoluzione spaziale della PET possono non essere rilevate [18]. L'integrazione della PET con PSMA nei nomogrammi (Briganti 2017, MSKCC e Briganti 2019) per la valutazione del rischio di metastasi linfonodali pelviche, e quindi di esecuzione di linfadenectomia pelvica estesa, ha mostrato un miglioramento nella capacità discriminativa dei modelli [103]. La combinazione tra PET con PSMA e nomogramma di Briganti 2017 potrebbe teoricamente ridurre le procedure di linfadenectomia pelvica estesa del 91% [104].

Nello studio prospettico multicentrico proPSMA, condotto su pazienti con carcinoma prostatico ad alto rischio prima della prostatectomia radicale o della radioterapia, sono stati assegnati 302 pazienti in modo casuale all'imaging convenzionale o alla PET con ^{68}Ga -PSMA. L'endpoint primario si è concentrato sull'accuratezza dell'imaging di prima linea per l'identificazione di linfonodi pelvici oppure metastasi a distanza. L'accuratezza della PET/CT con ^{68}Ga -PSMA (95% CI: 23–31) si è rivelata il 27% superiore rispetto a TC e scintigrafia ossea. Inoltre, la PET/CT con ^{68}Ga -PSMA ha indotto più frequentemente modifiche nella gestione terapeutica rispetto all'imaging convenzionale, con una riduzione dei risultati equivoci e una minore esposizione alle radiazioni [105].

Nei pazienti con tumore a rischio intermedio e alto, trattati con prostatectomia radicale e linfadenectomia pelvica, è anche stato studiato il valore prognostico aggiuntivo della PET-PSMA pre-chirurgica per la sopravvivenza libera da recidiva biochimica rispetto ai punteggi pre-chirurgici CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment) e post-chirurgici CAPRA-S. Il riscontro di una PET-PSMA positiva per N1 e/o M1 in fase preoperatoria e l'aggiunta di questo dato al punteggio CAPRA ha migliorato significativamente la valutazione del rischio di recidiva biochimica rispetto al solo punteggio CAPRA. Quindi, la PET con PSMA preoperatoria è risultata un forte biomarcatore prognostico, migliorando la valutazione del rischio di sopravvivenza libera da recidiva biochimica [106].

Dunque, la PET con PSMA radiomarcato, oltre ad avere un ruolo stadiativo al momento della diagnosi, è impiegata nella diagnostica di recidiva biochimica dopo trattamento primario. Rispetto a PET/CT con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -colina e ^{18}F -Fluciclovina ha mostrato un tasso di rilevamento superiore, soprattutto per valori di PSA < 1 ng/mL [107]. Inoltre, la PET con PSMA ha mostrato significativo impatto sul piano terapeutico di salvataggio con radioterapia in pazienti con recidiva biochimica ormono-sensibile [108].

Oltre alla marcatura con ^{18}F e ^{68}Ga a fini diagnostici, il PSMA può essere marcato con altri isotopi emittori beta per agire come agente terapeutico: il duplice utilizzo diagnostico/terapeutico è definito "teranostica". Il radionuclide più frequente per le applicazioni terapeutiche è ^{177}Lu (Lutezio-177), emittore beta e gamma che consente sia il trattamento sia l'imaging [92]. Sebbene la terapia con PSMA radiomarcato non sia ancora inclusa nelle linee guida ufficiali, il suo utilizzo per la gestione del paziente mCRPC (carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione) sembra essere associato a elevata efficacia; in particolare, due studi sul trattamento con ^{177}Lu -PSMA-617 hanno dimostrato elevati tassi di risposta, bassi effetti tossici e riduzione del dolore [109, 110].

1.8 TRATTAMENTO

1.8.1 Aspettativa di vita, stato di salute e classi di rischio

Nel processo decisionale per il trattamento del tumore alla prostata è fondamentale la valutazione dell'aspettativa di vita e dello stato di salute. Il trattamento attivo apporta benefici principalmente a pazienti con carcinoma prostatico a rischio intermedio o alto e con maggiore aspettativa di vita; al contrario, in pazienti di età avanzata e con un peggiore stato di salute, la sorveglianza attiva ha mostrato benefici superiori rispetto alla chirurgia [111].

Tuttavia, la prostatectomia radicale è stata associata a una riduzione del rischio di metastasi e dell'utilizzo di terapia di deprivazione androgenica anche in pazienti di età più avanzata [112].

La radioterapia a fasci esterni (RT) ha mostrato un controllo del tumore simile indipendentemente dall'età (assumendo una dose > 72 Gy) [113].

Dal momento che con l'avanzare dell'età aumenta anche l'eterogeneità nelle risposte al trattamento, quando si prendono in considerazione le varie opzioni terapeutiche è necessario valutare diversi fattori oltre all'età e al performance status del paziente. Il Gruppo di Lavoro sul carcinoma prostatico della SIOG (International Society Of Geriatric Oncology) raccomanda che il trattamento per pazienti di età > 70 anni si basi sulla valutazione sistematica dello stato di salute tramite lo strumento di screening G8 (Geriatric 8), che aiuta a distinguere soggetti con fragilità e quindi caratterizzati da ridotta capacità di rispondere a fattori di stress (*figura 12*) [114].

I pazienti con fragilità presentano rischio di mortalità più elevato ed effetti collaterali negativi maggiori in seguito a trattamento oncologico. Per questi motivi, soggetti sani di età avanzata con punteggio G8 > 14 dovrebbero ricevere lo stesso trattamento di pazienti più giovani in salute; invece, pazienti con $G8 \leq 14$ dovrebbero essere sottoposti a valutazione geriatrica completa (CGA) al fine di valutare l'approccio terapeutico migliore. La CGA è una valutazione multi-dimensionale che include [115]:

- Comorbilità
- Stato nutrizionale
- Funzione cognitiva e fisica
- Supporto sociale

	Items	Possible responses (score)
A	Has food intake declined over the past three months due to loss of appetite, digestive problems, chewing, or swallowing difficulties?	0 = severe decrease in food intake
		1 = moderate decrease in food intake
		2 = no decrease in food intake
B	Weight loss during the last three months?	0 = weight loss > 3 kg
		1 = does not know
		2 = weight loss between 1 and 3 kg
		3 = no weight loss
C	Mobility?	0 = bed or chair bound
		1 = able to get out of bed/chair but does not go out
		2 = goes out
D	Neuropsychological problems?	0 = severe dementia or depression
		1 = mild dementia
		2 = no psychological problems
E	BMI? (weight in kg)/(height in m ²)	0 = BMI < 19
		1 = BMI 19 to < 21
		2 = BMI 21 to < 23
		3 = BMI ≥ 23
F	Takes more than three prescription drugs per day?	0 = yes
		1 = no
G	In comparison with other people of the same age, how does the patient consider his/her health status?	0.0 = not as good
		0.5 = does not know
		1.0 = as good
		2.0 = better
H	Age	0 = ≥ 85
		1 = 80-85
		2 = < 80
	Total score	0-17

Figura 12, Strumento di screening G8 [18, 116].

Recommendations	Strength rating
Use individual life expectancy, health status, and co-morbidity in PCa management.	Strong
Use the Geriatric-8, mini-COG and Clinical Frailty Scale tools for health status screening.	Strong
Perform a full specialist geriatric evaluation in patients with a G8 score ≤ 14.	Strong
Consider standard treatment in vulnerable patients with reversible impairments (after resolution of geriatric problems) similar to fit patients, if life expectancy is > 10 years.	Weak
Offer adapted treatment or watchful waiting to patients with irreversible impairment.	Weak
Offer palliative symptom-directed therapy alone to frail patients.	Strong

Figura 13, Linee guida per la valutazione dello stato di salute e dell'aspettativa di vita [18].

Sebbene età, aspettativa di vita e stato di salute siano considerazioni fondamentali per i processi decisionali, la scelta terapeutica si fonda soprattutto su parametri inerenti alla malattia quali [7]:

- PSA alla diagnosi
- Gleason score e ISUP Grade Group
- Numero di prelievi biotici positivi sul totale dei campionati

Sulla base di queste caratteristiche sono state definite 5 classi di rischio NCCN-USA-D'Amico, fondamentali per la selezione delle diverse opzioni terapeutiche.

Tabella 3, Classi di rischio per la selezione delle scelte terapeutiche [7].

Classi di rischio	Caratteristiche
Molto basso	<ul style="list-style-type: none"> • T1c • Gruppo di grado 1 • PSA < 10 ng/mL • < 3 frustoli biotici positivi con $\leq 50\%$ di neoplasia in ogni frustolo • PSA density < 0,15 ng/mL/g
Basso	<ul style="list-style-type: none"> • T1-T2a • Gruppo di grado 1 • PSA < 10 ng/mL
Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuna caratteristica della classe di rischio “alto” • Nessuna caratteristica della classe di rischio “molto alto” • Uno o più fattori di rischio intermedio: <ul style="list-style-type: none"> • T2b-T2c • Gruppo di grado 2 o 3 • PSA 10-20 ng/mL
Alto	<p>Nessuna caratteristica della classe di rischio “molto alto” e almeno una delle seguenti caratteristiche di rischio “alto”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T3a • Gruppo di grado 4 • Gruppo di grado 5 • PSA > 20 ng/mL
Molto alto	<p>Almeno una delle seguenti caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T3b-T4 • Gleason primario pattern 5 • 2 o 3 caratteristiche della classe di rischio “alto” • > 4 frustoli biotici con gruppo di grado 4 e 5

1.8.2 Vigile attesa e sorveglianza attiva

Nei pazienti con carcinoma prostatico non significativo si può ricorrere a due approcci [7]:

- **Vigile attesa** (WW - Watchful Waiting): ha come obiettivo quello di evitare del tutto il trattamento attivo, motivo per cui ha finalità palliativa
- **Sorveglianza attiva** (AS - Active Surveillance): l'obiettivo della AS è di ricorrere a trattamento attivo solo se e quando necessario: ha dunque finalità curativa e si compone di controlli periodici per non ridurre la "finestra di curabilità".

	Watchful waiting	Sorveglianza attiva
Intento del trattamento	Palliativo	Curativo
Follow-up	Individualizzato sul paziente	Predefinito
Indagini utilizzate	Individualizzate sulla base della progressione dei sintomi	ER, PSA, RM, biopsie seriate
Aspettativa di vita	<10 anni	≥10 anni
Scopo	Minimizzare la tossicità relativa ai trattamenti attivi	Minimizzare la tossicità relativa ai trattamenti attivi, senza compromettere la sopravvivenza
Pazienti candidabili	Potenzialmente in tutti gli stadi	Basso rischio

Figura 14, Differenze tra vigile attesa e sorveglianza attiva [7].

La sorveglianza attiva deve essere riservata a pazienti con minore rischio, ma non sono chiari i criteri secondo i quali selezionare i pazienti da candidare a sorveglianza attiva piuttosto che a immediato trattamento chirurgico o radiante. Lo studio multicentrico DETECTIVE ha analizzato vari protocolli di sorveglianza attiva con i rispettivi criteri di inclusione ed esclusione e sono stati individuati i criteri riportati in tabella 4 [117]:

Tabella 4, Criteri di inclusione per Sorveglianza Attiva [7, 117].

Criteri di inclusione condivisi	<ul style="list-style-type: none"> • ISUP grado 1 • cT1c/cT2a • PSA < 10 ng/mL • PSA density < 0,15 ng/mL/g • Biopsia sistematica (anziché targeted)
Criteri di inclusione dibattuti	<ul style="list-style-type: none"> • Numero massimo di prelievi biotici eseguiti in campionamento sistematico • Massima percentuale del frustolo coinvolta da neoplasia • Criteri di malattia estesa alla RM
Criteri di esclusione condivisi	<ul style="list-style-type: none"> • PSA density elevata • > 2 frustoli coinvolti • Etnia afro-americana

I protocolli di follow-up consistono in [7]:

- Esplorazione rettale a cadenza semestrale
- Dosaggio del PSA a cadenza semestrale
- RM ripetute: solo una minoranza di protocolli include l'esecuzione di RM [118].
- Biopsie ripetute: secondo uno studio di revisione sistematica le biopsie di sorveglianza dovrebbero essere eseguite almeno una volta ogni 3 anni per i primi 10 anni [118].

Lo schema di sorveglianza attiva può subire variazioni in caso di modificazioni del PSA, della RM o esiti di nuova biopsia. Raggiunti i 10 anni di follow-up si prosegue con l'approccio di sorveglianza attiva solo se l'aspettativa di vita è ≥ 10 anni e se la malattia rimane indolente; invece, qualora comparissero comorbidità significative con conseguente riduzione dell'aspettativa di vita, si può valutare il passaggio a una strategia di vigile attesa [7].

La sopravvivenza, complessiva e cancro-specifica, dei pazienti in sorveglianza attiva è buona, ma buona parte dei pazienti in follow-up ha subito riclassificazione nel tempo andando incontro a trattamento attivo [7].

Nel 2016 lo studio ProtecT ha confrontato pazienti randomizzati in 3 bracci: due di trattamento radicale con prostatectomia o radioterapia e uno di sorveglianza attiva. Durante il follow-up a 10 anni non sono state osservate differenze significative tra i 3 bracci in termini di mortalità complessiva e cancro-specifica ($p = 0,48$); tuttavia, il monitoraggio attivo è risultato associato a un numero significativamente superiore di metastasi ($p = 0,004$) e a maggiore progressione di malattia ($p < 0,001$) rispetto ai trattamenti attivi [119].

1.8.3 Prostatectomia radicale

L'obiettivo della prostatectomia radicale è l'eradicazione del tumore nel tentativo di preservare la funzionalità degli organi pelvici, in particolare la continenza urinaria e la funzione erettile. La procedura comporta la rimozione della ghiandola prostatica con la sua capsula intatta e delle vescichette seminali, seguita da anastomosi vescico-uretrale. Quando ritenuto necessario, la prostatectomia può essere completata dall'esecuzione di linfadenectomia pelvica bilaterale.

Durante la consulenza pre-operatoria risultano meritevoli di considerazione i pazienti con precedente TURP (Trans-Urethral Resection of the Prostate) in anamnesi. Infatti, la presenza di questa procedura nella storia clinica è dimostrata essere associata ad un prolungamento dei tempi operatori e di cateterismo e a maggiori complicanze a 12 mesi dal trattamento. Inoltre, la TURP richiede una maggiore ricostruzione del collo vescicale e può inficiare la riuscita della tecnica nerve-sparing [120].

La prostatectomia radicale può essere eseguita a cielo aperto (con accesso retropubico o perineale), tramite tecnica laparoscopica oppure robot-assistita.

Queste tre tecniche chirurgiche sono equivalenti in termini di risultati oncologici a breve, medio e lungo termine; tuttavia, la prostatectomia radicale robot-assistita si associa a migliore recupero della continenza urinaria e della potenza erettile [7].

Negli ultimi due decenni è stato osservato un incremento dell'approccio robot-assistito; però, indipendentemente dalla tecnica chirurgica impiegata, i risultati oncologici e funzionali della prostatectomia radicale risultano influenzati in modo significativo dall'esperienza del chirurgo e dal volume di attività dell'ospedale [121].

Attualmente il tasso di mortalità perioperatoria è inferiore allo 0,5%, raggiungendo percentuali inferiori allo 0,1% nella tecnica robot-assistita. Invece, la percentuale di complicanze varia tra 3% e 26% e include [7]:

- **Perdite ematiche:** in media si verificano perdite di circa 150 ml, con percentuali di trasfusione inferiori al 5%.
- **Perforazioni del retto:** si tratta di complicanze rare con tassi di incidenza dello 0,08% nelle procedure robot-assistite.
- **Lesioni uretrali:** riscontrabili in percentuale variabile da 0,1% a 1% dei casi.
- **Trombosi venose profonde e/o embolia polmonare:** il rischio risulta ridotto in pazienti sottoposti a prostatectomia radicale robot-assistita.
- **Linforrea e linfoceli:** complicanza legata all'esecuzione di linfadenectomia pelvica.
- **Stenosi dell'anastomosi vescico-uretrale:** le percentuali sono inferiori nei pazienti sottoposti a tecnica robot-assistita.
- **Incontinenza urinaria:** la continenza a 12 mesi dall'intervento risulta preservata nel 89-100% dei casi per la procedura robot-assistita, si scende a 80-97% nella tecnica open.
- **Impotenza erettile:** il recupero della potenza erettile a 12 mesi dall'intervento è estremamente variabile, con percentuali comprese tra il 10% e il 75%.

Sebbene i predittori più importanti per il risparmio della funzione erettile post-operatoria siano rappresentati da età e funzione erettile pre-operatoria, è possibile ricorrere ad approccio nerve-sparing per ridurre il rischio di impotenza. La chirurgia nerve-sparing tramite tecnica robot-assistita permette un aumento delle percentuali di recupero della potenza erettile a 12 mesi tra il 54% e il 90%.

In sede preoperatoria, per migliorare la continenza urinaria, è fondamentale pianificare la preservazione della maggior lunghezza possibile di uretra membranosa, localizzata distalmente all'apice prostatico e principale responsabile di continenza insieme alle strutture di supporto del pavimento pelvico. Tramite utilizzo di RM preoperatoria è stato osservato che la lunghezza dell'uretra membranosa varia ampiamente e una maggiore lunghezza risulta un fattore prognostico indipendente per il ritorno alla continenza urinaria a un mese dalla prostatectomia radicale. Per questi motivi, preservare la massima lunghezza uretrale durante la procedura chirurgica risulta massimizzare la probabilità di un precoce ritorno alla continenza [122].

In seguito a rimozione della prostata, il collo vescicale viene anastomizzato all'uretra membranosa senza tensione e stenosi, in modo da preservare l'integrità del meccanismo sfinterico intrinseco. Per la prostatectomia open il metodo standard di ricostruzione è rappresentato da un'anastomosi termino-terminale inter-mucosa del collo vescicale con l'uretra membranosa, tramite l'utilizzo di sei suture interrotte posizionate circonferenzialmente [18].

Per consentire il riposo della vescica e il drenaggio di urina durante la guarigione dell'anastomosi vescico-uretrale, in sede preoperatoria viene posizionato un catetere urinario. Tradizionalmente il catetere urinario viene mantenuto in posizione per circa una settimana, ma in alcuni pazienti selezionati sulla base della qualità dell'anastomosi risulta possibile una rimozione precoce (2°-3° giorno dopo l'intervento) senza riscontrare tassi di complicanze più elevati. Uno studio non ha dimostrato differenze nel tasso di infezioni delle vie urinarie in seguito alla rimozione del catetere, indipendentemente dalla somministrazione profilattica di ciprofloxacina, per questo motivo non risulta indicata la profilassi antibiotica al momento della rimozione [123].

La prostatectomia radicale curativa risulta indicata in soggetti con aspettativa di vita superiore a 10 anni, malattia confinata alla ghiandola prostatica (T1 e T2) e nel contesto di un trattamento multimodale in caso di malattia non metastatica a elevato rischio o localmente avanzata.

A differenza della radioterapia, la prostatectomia radicale consente di valutare lo stadio patologico di malattia, permettendo dunque di pianificare con maggiore precisione e in maniera personalizzata i trattamenti adiuvanti. Inoltre, l'interpretazione dei valori di PSA durante il follow-up risulta semplificata in seguito a chirurgia piuttosto che a radioterapia [7].

1.8.4 Radioterapia

La radioterapia rappresenta una valida opzione terapeutica per il carcinoma prostatico localizzato; in particolare, in pazienti con tumore a rischio basso o intermedio, il trattamento radioterapico ha mostrato equivalente efficacia nel controllo della malattia rispetto a prostatectomia radicale. Per quanto riguarda i casi di carcinoma della prostata ad alto rischio e stadi di malattia sfavorevoli, il trattamento più comunemente eseguito è quello chirurgico, motivo per cui non sono disponibili molti dati comparativi in merito [124].

Quindi, la probabilità di sopravvivenza libera da tumore a 10 anni dal trattamento è equivalente nei due trattamenti, ma si osservano differenze rilevanti negli effetti collaterali: la prostatectomia radicale si associa maggiormente a incontinenza urinaria e disfunzione erettile, mentre la radioterapia tende a provocare una maggiore incidenza di effetti collaterali intestinali, quali sangue nelle feci e incontinenza fecale [125].

Sebbene attualmente vi sia la tendenza a riservare il trattamento radiante a pazienti più anziani e/o con comorbidità responsabili di controindicazione alla procedura chirurgica, non sussistono robuste evidenze scientifiche a favore della prostatectomia radicale. Per questo motivo è fondamentale che il trattamento sia pianificato da un gruppo multidisciplinare e sia preceduto da un adeguato colloquio informativo con il paziente sulle varie opzioni terapeutiche.

Le due tecniche radioterapiche a intento radicale alle quali si può ricorrere per il carcinoma della prostata sono:

- **Radioterapia a fasci esterni** (EBRT – External Beam Radiation Therapy): per migliorare la precisione nella somministrazione di dosi elevate di radiazioni, il trattamento standard prevede tecniche modulate IMRT/VMAT (Intensity Modulated Radiotherapy/Volumetric Modulated Arc Therapy) e tomoterapia associati a tecniche di IGRT (Image Guided Radiation Therapy).

Il trattamento radiante a fasci esterni può essere eseguito con schemi di “ipofrazionamento moderato” della dose (frazione tra 2,4 e 3,4 Gy); infatti, la somministrazione della dose tramite poche singole frazioni ad alto dosaggio permette un trattamento di uguale efficacia e tossicità rispetto a frazionamento convenzionale, ma consente una riduzione dei tempi complessivi della terapia.

In pazienti con neoplasie a rischio basso-intermedio è possibile ricorrere a schemi di “ipofrazionamento spinto” della dose (SBRT), nei quali ciascuna frazione prevede dosi > 5 Gy. Lo studio scandinavo HYPO-RT-PC non ha riportato differenze significative in termini di sopravvivenza libera da recidiva e tossicità tardiva tra il gruppo di

ipofrazionamento estremo (42,2 Gy in 7 frazioni) e quello convenzionale (78 Gy in 39 frazioni) [126].

Tuttavia, l'utilizzo di ipofrazionamento spinto dovrebbe essere limitato a tumori a rischio basso e intermedio, con una dose totale idealmente non superiore a 36,25 Gy in 5 frazioni. Mentre la radioterapia pelvica in regime di ipofrazionamento moderato può essere somministrata senza aumentare il rischio di tossicità, il trattamento ultra-ipofrazionato deve essere eseguito nel contesto di studi clinici [7].

- **Brachiterapia:** il suo impiego in monoterapia per il carcinoma prostatico dipende prevalentemente dall'avvento di tecniche di impianto sotto guida ecografica transrettale negli anni '80. È possibile procedere tramite impianti permanenti, inseriti per via perineale (in anestesia generale o spinale) sotto guida ecografica e fluoroscopica, oppure tramite inserimento temporaneo di aghi radioattivi. La tecnica con HDR (high dose rate) prevede proprio l'utilizzo di aghi radioattivi in due sedute successive, che vengono successivamente rimossi. Si tratta di un'alternativa terapeutica in pazienti con tumore a basso rischio oppure può essere utilizzata come boost in seguito a radioterapia esterna in pazienti a rischio intermedio/alto [7].

Lo studio ProtecT, precedentemente menzionato, sembra non evidenziare alcuna differenza in termini di sopravvivenza nei pazienti trattati con radioterapia esterna piuttosto che con prostatectomia radicale [119].

La radioterapia radicale per il trattamento del carcinoma prostatico può determinare effetti collaterali locoregionali, tendenzialmente reversibili, sia durante il trattamento che nei mesi successivi. L'incidenza degli effetti collaterali acuti risulta superiore rispetto a quella degli effetti tardivi e questo si accompagna a risoluzione della maggior parte degli eventi collaterali. Le tossicità più comuni includono il coinvolgimento del tratto gastrointestinale e genito-urinario; in particolare, gli effetti più frequenti sono costituiti da disuria, pollachiuria, ritenzione urinaria, ematuria, diarrea, rettorragia e proctite. Questi sintomi in genere si riducono a distanza di un mese dal termine della radioterapia, ma le complicanze tardive possono insorgere anche dopo 1 o 2 anni dal trattamento radioterapico. Le tossicità gastrointestinale e genito-urinaria dipendono strettamente dalla percentuale di organo che riceve le alte dosi; infatti, nel caso della radioterapia a fasci esterni è stato osservato che l'utilizzo di tecniche image-guided (IGRT) riduce la tossicità. Confrontando l'utilizzo di IGRT settimanale rispetto a IGRT giornaliero la tossicità rettale è risultata significativamente minore nel gruppo con IGRT giornaliera [127].

Nel caso specifico della brachiterapia, gli effetti collaterali principali si verificano prevalentemente a livello dell'uretra prostatica e del bulbo penieno, con un'incidenza dei sintomi irritativi e/o ostruttivi elevata soprattutto nei primi 6 mesi dall'impianto e cateterizzazione temporanea necessaria nel 5-10% dei casi [7]. Tuttavia, lo studio SPIRIT ha riportato una maggiore soddisfazione in termini di capacità erettile e urinaria a 5 anni dal trattamento nel gruppo sottoposto a brachiterapia rispetto ai pazienti trattati con prostatectomia radicale [128].

1.8.5 Trattamenti multimodali

1.8.5.1 Radioterapia e ormonoterapia

L'aggiunta di terapia di deprivazione androgenica (ADT) alla radioterapia ha determinato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da metastasi, con effetti simili indipendentemente dalla dose di radioterapia, dall'età del paziente e dal gruppo di rischio [129].

Sono stati condotti anche degli studi sull'aggiunta di chemioterapia con Docetaxel al trattamento combinato di RT e ormonoterapia. In particolare, lo studio RTOG 0521, considerando come endpoint primario la sopravvivenza globale ed endpoint secondari la recidiva biochimica, le metastasi a distanza e la sopravvivenza libera da malattia, ha confrontato il trattamento standard (RT + ADT per 2 anni) con la terapia sperimentale (RT + ADT per 2 anni + Docetaxel per 6 cicli). La differenza tra i due trattamenti in termini di sopravvivenza a 10 anni dal follow-up è risultata statisticamente non significativa ($p = 0,053$), motivo per cui non risulta indicata la somministrazione di Docetaxel nel trattamento di malattia localizzata ad alto rischio [130].

In pazienti con malattia localmente avanzata è stata anche studiata l'associazione di nuovi trattamenti ormonali (ARSI – Androgen Receptor Signaling Inhibitors), in particolare dell'abiraterone acetato, ad ADT e RT. La metanalisi della piattaforma STAMPEDE ha dimostrato che l'aggiunta di abiraterone acetato e prednisolone alla terapia di deprivazione androgenica migliora significativamente la sopravvivenza libera da metastasi in pazienti con carcinoma prostatico non metastatico ad alto rischio ($p < 0,0001$) [131].

1.8.5.2 Chirurgia radicale e ormonoterapia

La terapia di deprivazione androgenica è stata valutata in associazione alla prostatectomia radicale sia a intento neoadiuvante che adiuvante. L'obiettivo dell'ormonoterapia in qualità di neoadiuvante è ridurre lo stadio di malattia, in modo tale da limitare il rischio di margini chirurgici positivi e migliorare la sopravvivenza. Tuttavia, l'utilizzo di analoghi dell'LHRH o anti-androgeni come neoadiuvanti non ha evidenziato differenze significative in termini di recidiva biochimica e sopravvivenza globale. Risultati simili sono stati ottenuti valutando la somministrazione di Docetaxel in fase neoadiuvante, in associazione alla terapia androgeno-soppressiva. Dunque, al momento non sussiste indicazione all'utilizzo di terapia ADT, in monoterapia o associata a chemioterapia, con intento neoadiuvante [7].

Per quanto riguarda l'intento adiuvante, il programma di sperimentazione Early Prostate Cancer (EPCP) non ha ottenuto dati a favore di un beneficio in termini di sopravvivenza globale nei pazienti sottoposti a trattamento adiuvante con Bicalutamide rispetto al gruppo trattato con placebo; tuttavia, l'aggiunta di Bicalutamide 150 mg alle cure standard ha fornito benefici clinici significativi nei pazienti con tumore alla prostata localmente avanzato, indipendentemente dalla terapia primaria [132]. Attualmente, dunque, l'utilizzo di Bicalutamide come terapia adiuvante in seguito a prostatectomia radicale non è giustificato nella pratica clinica [7].

1.8.5.3 Chirurgia radicale e radioterapia adiuvante

Dal momento che circa il 50% dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale può presentare recidiva biochimica negli anni, è stato studiato il ruolo della radioterapia adiuvante. La revisione della Cochrane Library ha evidenziato come la radioterapia adiuvante post-prostatectomia non abbia influenzato la sopravvivenza globale a cinque anni, ma abbia migliorato la sopravvivenza a 10 anni. Inoltre, sebbene non abbia ridotto la mortalità cancro-specifica a cinque anni, ha determinato una riduzione della malattia metastatica a dieci anni. Infine, ha migliorato il controllo locale e ridotto il rischio di recidiva biochimica sia a 5 che a 10 anni dal trattamento [133].

Ad oggi, piuttosto che ricorrere a radioterapia adiuvante nei pazienti con PSA azzerato ma con metastasi linfonodali in seguito a chirurgia, si tende a preferire un trattamento radioterapico precoce in pazienti con PSA azzerato e assenza di metastasi linfonodali, ma presenza di fattori di rischio sfavorevoli (almeno due tra pT3/T4, Gleason 8-10 e pN1). Prima di eseguire radioterapia adiuvante immediata (entro 6 mesi dalla prostatectomia), è necessario che il paziente abbia recuperato e valutato come soddisfacente la funzionalità urinaria [7].

1.9 RECIDIVA BIOCHIMICA E MALATTIA METASTATICA

1.9.1 Definizione e diagnosi BCR

La definizione di recidiva biochimica (BCR) dipende dal trattamento primario:

- **Prostatectomia radicale:** dal momento che in caso di chirurgia si dovrebbe assistere ad un azzeramento del PSA, si fa diagnosi di recidiva biochimica in presenza di **valori $\geq 0,2$ ng/mL a 6-13 settimane dall'intervento, confermati da una seconda misurazione $> 0,2$ ng/mL** [134].
- **Radioterapia:** per i pazienti radiotrattati la recidiva biochimica è definita dal riscontro di **valori ≥ 2 ng/mL rispetto al nadir** raggiunto in seguito al trattamento radioterapico [135].

Il 20-40% dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale e il 30-50% dei pazienti sottoposti a radioterapia va incontro a recidiva biochimica entro 10 anni dal trattamento primario. Per stabilire la prognosi nei pazienti con recidiva biochimica è fondamentale stratificare la casistica in gruppi di rischio. In particolare, il tempo di raddoppiamento del PSA (PSA DT – PSA Doubling Time) rappresenta uno dei maggiori predittori di metastasi e morte; infatti, i pazienti con BCR e PSA DT > 9 mesi, hanno alta probabilità di sopravvivenza a lungo termine libera da metastasi e maggiore sopravvivenza globale [136].

Quindi, dal momento che non tutti i pazienti con BCR hanno simile outcome, sono state sviluppate due categorie di rischio differenti in base al trattamento primario (prostatectomia o radioterapia): “EAU Low-Risk BCR” e “EAU High-Risk BCR” (figura 15) [18].

	EAU Low Risk BCR	EAU High Risk BCR
After RP	PSA-DT > 1 yr AND pathological ISUP grade group < 4	PSA-DT ≤ 1 yr OR pathological ISUP grade group 4–5
After RT	interval to biochemical failure > 18 mo AND biopsy ISUP grade group < 4	interval to biochemical failure ≤ 18 mo OR biopsy ISUP grade group 4–5

Figura 15, Categorie di rischio EAU per lo sviluppo di recidiva biochimica [18].

Per identificare meglio la percentuale di pazienti affetti esclusivamente da recidiva biochimica, è possibile ricorrere a PET/CT con diversi radiofarmaci:

- **PET/CT con PSMA:** rappresenta la tecnica PET con tasso di rilevazione di recidiva più elevato, specialmente in presenza di PSA < 1 ng/mL [137].
- **PET/CT con ¹⁸F-fluciclovina:** presenta elevata sensibilità nell'identificazione di recidive nello scavo pelvico per assenza di captazione vescicale [97].
- **PET/CT con ¹¹C/¹⁸F-colina:** è comunemente utilizzata in caso di PSA > 1 ng/mL, PSA DT < 6 mesi e PSA velocity > 1 ng/mL/anno [100].

Un terzo dei pazienti con BCR sviluppa metastasi a distanza, il tempo mediano di comparsa di lesioni secondarie in seguito ad aumento del PSA è di circa 8 anni [7].

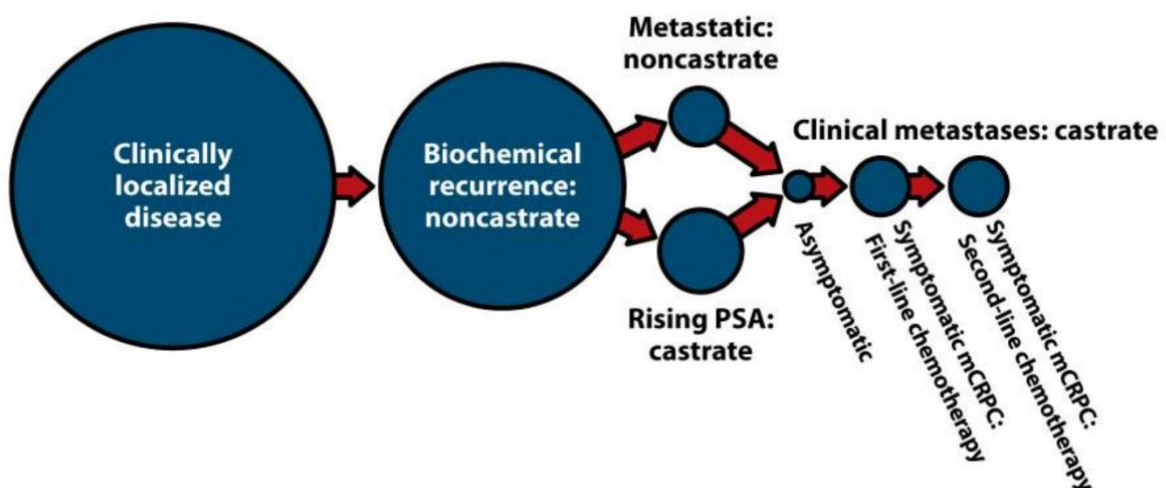


Figura 16, Modello proporzionale degli stati clinici del carcinoma prostatico [136].

1.9.2 Trattamento BCR

Le possibili opzioni terapeutiche in caso di recidiva biochimica comprendono [136]:

- Radioterapia di salvataggio
- Osservazione con stretta sorveglianza
- Terapia di deprivazione androgenica
- Inclusione in studi clinici sperimentali

In pazienti che hanno subito prostatectomia radicale come trattamento primario e non sono stati precedentemente sottoposti a RT adiuvante, è possibile ricorrere a radioterapia “di salvataggio” come opzione terapeutica in presenza di risalita o persistenza del PSA. Quando si avvia la RT di salvataggio, può apportare beneficio l’aggiunta di terapia ormonale; in particolare, sono stati riscontrati benefici combinando alla RT pelvica sei mesi di ADT [7].

Per quanto riguarda i pazienti con BCR precedentemente radiotrattati, essi possono essere distinti in due categorie di trattamento in base all’EAU Risk (Low o High) [7]:

- **Pazienti non candidabili a nuovo approccio con trattamenti locali** per elevato rischio di recidiva extra-prostatica (EAU High Risk) e/o per aspettativa di vita limitata: in questo caso si procede con osservazione oppure ormonoterapia
- **Pazienti candidabili a nuovo trattamento locale** perché EAU Low Risk e/o con aspettativa di vita adeguata: i possibili approcci locali comprendono re-irradiazione, prostatectomia di salvataggio, HIFU e crioterapia

Nella pratica comune, la maggior parte dei pazienti, a prescindere dalla stratificazione del rischio e dal trattamento primario, viene avviata alla sola terapia di deprivazione androgenica. I pazienti che presentano lunga aspettativa di vita associata a elevati valori di PSA e/o breve tempo di raddoppiamento del PSA rappresentano i migliori candidati per l’avvio immediato dell’ADT [7].

La deprivazione androgenica può essere ottenuta tramite diversi approcci [18]:

- **Orchiectomia bilaterale**
- **Agonisti LHRH:** gli agonisti LHRH a lunga durata di azione attualmente rappresentano la principale forma di ADT. Si tratta di analoghi sintetici dell’LHRH somministrabili a cadenza mensile, trimestrale, semestrale o annuale. Il livello di castrazione generalmente viene raggiunto entro 2-4 settimane; tuttavia, pochi giorni dopo la prima somministrazione, si assiste a un picco di testosterone provocato dal transitorio aumento di LH e FSH, con rischio di riacutizzazione clinica.
- **Antagonisti LHRH:** legano i recettori dell’LHRH determinando una rapida riduzione dei livelli di LH, FSH e testosterone, senza provocare alcun fenomeno di riacutizzazione. Lo svantaggio di questi composti risiede nell’assenza di formulazioni a lunga durata di azione, essendo attualmente disponibili solo formulazioni mensili.
- **Anti-androgeni:** possono essere composti steroidei o non steroidei.

1.9.3 Trattamento carcinoma prostatico non-metastatico resistente alla castrazione

La somministrazione di terapie di deprivazione androgenica nel paziente con malattia non metastatica, sia con intento adiuvante che nei casi di recidiva biochimica, può esitare nello sviluppo di una resistenza alla castrazione: questa condizione è definita carcinoma prostatico non-metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC) [7]. Nei pazienti resistenti alla castrazione è stato riscontrato un livello intracellulare di androgeni aumentato rispetto alle cellule androgeno-sensibili ed è stata osservata una sovra-espressione del recettore degli androgeni, il che suggerisce un meccanismo adattativo [138]. La resistenza alla castrazione è definita dalla presenza di livelli sierici di testosterone < 50 ng/dL ($1,7$ nmol/L) associati a progressione biochimica (PSA > 2 ng/mL oppure due riscontri superiori al 50% rispetto al nadir) e/o radiologica (comparsa di nuove lesioni in qualsiasi tecnica di imaging) [18].

Tre studi randomizzati (SPARTAN, PROSPER e ARAMIS) hanno dimostrato che l'associazione di anti-androgeni di nuova generazione alla deprivazione androgenica è responsabile di miglioramenti in termini di sopravvivenza libera da progressione metastatica, senza causare un ulteriore deterioramento della qualità di vita. In particolare, è stata confrontata la combinazione di Apalutamide, Enzalutamide e Darolutamide con ADT rispetto alla prosecuzione di sola ADT in associazione con placebo. Considerando come endpoint primario la sopravvivenza libera da progressione metastatica, tutti e tre i farmaci hanno apportato benefici statisticamente significativi ($p < 0,001$) [139, 140, 141].

1.9.4 Trattamento malattia metastatica

La sopravvivenza mediana dei pazienti con malattia metastatica è altamente variabile, poiché la popolazione metastatica (M1) è ampiamente eterogenea. La valutazione sull'aggiunta di altri trattamenti all'ADT (trattamento di prima linea) deve dunque basarsi sull'età del paziente, sulle comorbidità, sull'estensione della malattia e sulla presenza di sintomatologia [7].

Inoltre, è stato dimostrato che la malattia metastatica metacrona (insorta in seguito a trattamento locale radicale del tumore primario) si associa a tempi di sopravvivenza maggiori rispetto alla malattia metastatica sincrona (insorta contemporaneamente o in prossimità del tumore primario) [142].

In particolare, il carcinoma prostatico oligometastatico (≤ 5 lesioni) metacrono trattato con radioterapia stereotassica (SBRT) risulta associato a sopravvivenza mediana superiore rispetto a pazienti con tumore metastatico sincrono e a maggiore sopravvivenza libera da progressione biochimica [143].

Il trattamento di prima linea nei pazienti metastatici ormonosensibili (mHSPC – Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer) consiste nella deprivazione androgenica, attuata tramite castrazione chirurgica (orchiectomia bilaterale) o farmacologica. Tendenzialmente, il trattamento con ADT viene associato a trattamenti ormonali di nuova generazione; infatti, la monoterapia con LHRH antagonisti rappresenta un'opzione solo per pazienti non ritenuti idonei a terapie di combinazione [7].

Per ritardare il trattamento sistemico e allungare ulteriormente l'aspettativa di vita dei pazienti sensibili alla castrazione (mCSPC) sta aumentando l'interesse nei confronti di terapie loco-regionali mirate alle metastasi. Uno studio multicentrico randomizzato ha confrontato, in pazienti oligometastatici, la terapia diretta su metastasi (chirurgia oppure radioterapia stereotassica) con la sorveglianza attiva. I risultati a tre anni hanno mostrato una sopravvivenza mediana libera da terapia di deprivazione androgenica superiore nel braccio assegnato alla terapia diretta su metastasi [144].

Anche lo studio ORIOLE ha confermato un miglioramento dell'outcome nei pazienti oligometastatici sottoposti a radioterapia stereotassica ablativa (SABR) rispetto a quelli assegnati ad osservazione; inoltre, il trattamento della malattia identificata tramite PET-PSMA ha ridotto il rischio di nuove lesioni a sei mesi [145].

Questi studi sono stati condotti su malattia oligometastatica perché si ritiene che possa rappresentare un'entità biologicamente differente rispetto alla malattia plurimetastatica, risultando potenzialmente suscettibile a trattamenti locali con fini di radicalità. Nonostante la presenza di studi promettenti, il trattamento elettivo locale delle metastasi in pazienti oligometastatici è ancora ritenuto sperimentale [7].

1.10 RADIOTERAPIA STEREOTASSICA MIRATA ALLE METASTASI

1.10.1 Indicazioni

La radioterapia stereotassica ablativa corporea (SABR) rappresenta una nuova opzione terapeutica potenzialmente applicabile nelle recidive locali di malattia successive a trattamento radioterapico radicale. I pazienti candidabili alla SABR (o SBRT – Stereotactic Body Radiotherapy) devono essere accuratamente selezionati e rispettare le seguenti caratteristiche [18]:

- Buon punteggio IPSS (International Prostate Symptom Score): questionario di otto domande che assegna un punteggio da 0 a 35 sulla base della gravità dei sintomi urinari. Un punteggio tra 0 e 7 è indicativo di sintomatologia lieve, mentre punteggi ≥ 8 si associano a uno stato moderato/severo.
- Assenza di ostruzione delle vie urinarie
- Buon Performance Status
- Recidiva locale confermata istologicamente

L'utilizzo della radioterapia stereotassica corporea per il trattamento radicale delle oligometastasi ossee e linfonodali nel tumore prostatico sta suscitando grande interesse clinico e l'obiettivo è valutare l'efficacia della terapia, l'ottimizzazione dei dosaggi e la selezione dei candidati ideali al fine di massimizzare il controllo.

1.10.2 Tecniche

La radioterapia stereotassica, a differenza della radioterapia convenzionale, permette l'erogazione di dosi ablative elevate in un numero ristretto di sedute (generalmente 1-5 sedute). Al fine di ridurre il coinvolgimento dei tessuti sani circostanti, è fondamentale ricorrere a tecniche di immobilizzazione e a tecnologie di IGRT (image-guided radiotherapy) con monitoraggio in tempo reale.

Le principali piattaforme impiegate per la radioterapia stereotassica diretta alle metastasi includono:

- **LINAC** (Linear Accelerator): è un acceleratore lineare montato su un gantry rotante che permette di indirizzare il fascio di fotoni da qualsiasi angolazione. Tramite tecniche di radioterapia a intensità modulata (IMRT) o l'Arco-terapia Volumetrica Modulata (VMAT), è possibile erogare la dose in modo continuo, adeguandola alla forma della metastasi. Inoltre, gli acceleratori lineari di ultima generazione sono dotati di sistemi di

imaging integrati ad alta risoluzione (IGRT) che consentono di gestire il movimento del target, aumentando la precisione. Nel paziente oligometastatico osseo o linfonodale, il LINAC VMAT rappresenta l'approccio standard in molti centri grazie all'efficienza operativa e all'ottima conformazione della dose [146].

- **CyberKnife®** (Robot-assisted Radiosurgery): si tratta di un acceleratore lineare compatto montato su un braccio robotico, in grado di erogare radiazioni da molteplici angolazioni differenti. Il vantaggio principale risiede nella capacità di tracciamento continuo in tempo reale del bersaglio, che permette di correggere l'erogazione in funzione dei movimenti dei pazienti e delle metastasi consentendo una precisione sub-millimetrica e non richiedendo metodi di immobilizzazione invasivi del paziente [147].

La tecnica CyberKnife® risulta tecnicamente superiore rispetto a VMAT/IMRT in quanto associata a somministrazione di dose totale più alta, a una riduzione del rischio di effetti collaterali gastro-intestinali e a migliore conformità. Tuttavia, la VMAT rappresenta un'ottima alternativa, efficace e accessibile per la maggior parte dei pazienti [148].

1.10.3 Dati di outcome

Uno studio multicentrico retrospettivo ha valutato l'efficacia e la sicurezza della radioterapia stereotassica di salvataggio (con tecnica CyberKnife®) in pazienti con recidiva locale di malattia, dimostrata dalla biopsia, in seguito a trattamento primario radioterapico. L'estensione della malattia è stata stabilita tramite RM multiparametrica e PET con colina e l'intervallo di tempo mediano tra i due trattamenti (RT e SBRT) è stato di 7,5 anni. La dose mediana di SBRT è stata di 36 Gy in 6 frazioni a giorni alterni e al 34% dei pazienti è stata associata una terapia di deprivazione androgenica per 12 mesi. Un follow-up mediano di 29,3 mesi ha mostrato un buon controllo della malattia e una tossicità accettabile da parte della SBRT. Infatti, il tasso di sopravvivenza libero da seconda recidiva biochimica a 3 anni è stato del 55% (95% IC: 42% – 66%) e le tossicità genitourinaria e gastro-intestinale di grado ≥ 2 a 3 anni sono state rispettivamente del 20,8% e dell'1% [149].

Un altro studio retrospettivo monocentrico, che ha preso in esame 50 pazienti con carcinoma prostatico radiotrattato ricorrente confermato da biopsia e sottoposto a SBRT con tecnica CyberKnife®, ha mostrato risultati clinici favorevoli con riduzione dei valori del PSA. I pazienti coinvolti nello studio sono stati trattati con dosi di 34 Gy in 5 frazioni e l'83% dei partecipanti presentava un punteggio Gleason ≥ 7 al momento del trattamento di salvataggio. La sopravvivenza

libera da recidiva biochimica a 5 anni è risultata significativamente influenzata dal PSA al salvataggio: valori $< 6,92$ ng/mL si sono dimostrati associati a una sopravvivenza libera da malattia biochimica del 78%, contro il 12% nei pazienti con $PSA \geq 6,92$ ng/mL. Per quanto riguarda la tossicità, è risultata prevalentemente a carico del sistema genitourinario con un tasso dell'8% a 5 anni per tossicità genitourinaria di grado ≥ 3 . Non si è verificata tossicità gastro-intestinale di grado > 1 , ma l'82% dei 15 pazienti (30%) sessualmente attivi al momento del salvataggio ha riportato impotenza [150].

Infine, uno studio prospettico monocentrico ha arruolato 25 pazienti con recidiva prostatica isolata, confermata da biopsia, dopo irradiazione radicale e trattata tramite radioterapia stereotassica corporea con LINAC diretta da PET/CT – ^{68}Ga -PSMA. I primi 18 pazienti sono stati sottoposti a una dose di 36 Gy in 6 frazioni a giorni alterni, mentre i successivi a 38 Gy in 6 frazioni. Il tempo mediano tra il primo trattamento radioterapico radicale e la SBRT di salvataggio è stato di 8,3 anni e il follow-up mediano di 25 mesi. Ventiquattro pazienti sono stati sottoposti a PET/CT – ^{68}Ga -PSMA a 12 mesi e il 92% di questi ha dimostrato una risposta metabolica completa. La sopravvivenza libera da fallimento biochimico a 2 anni è stata dell'80%. In termini di tossicità, rispettivamente nel 24% e nel 28% dei pazienti, si è verificata tossicità genitourinaria acuta di grado 1 e tossicità genitourinaria tardiva di grado 1. Invece, l'8% dei pazienti ha riportato tossicità gastro-intestinale acuta e tardiva di grado 1 [151].

1.10.4 Studio PRECISE-MDT

Attualmente, la scelta delle tecniche di imaging per la guida della terapia mirata sulle metastasi (MDT) nel paziente con carcinoma prostatico oligoricorrente rappresenta una fonte di dibattito; in merito a questo tema si è espresso lo studio PRECISE-MDT [152]. Si tratta di uno studio retrospettivo condotto su 402 pazienti, sia ormono-sensibili che resistenti alla castrazione, con un numero ≤ 5 di metastasi linfonodali, ossee o viscerali rilevate tramite PET/CT con colina o PSMA e trattate con radioterapia stereotassica corporea (SBRT).

Lo studio PRECISE-MDT ha confrontato l'utilizzo della PET/CT con PSMA rispetto alla PET/CT con colina come metodica di imaging per guidare la terapia mirata sulle metastasi. Infatti, sebbene per molti anni la PET/CT con $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -colina abbia rappresentato la prima scelta per la stadiazione del carcinoma prostatico, i traccianti mirati all'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA) hanno recentemente dimostrato maggiore sensibilità. Alla luce di questo dato, l'obiettivo di questo studio retrospettivo è mostrare se una più precisa identificazione della malattia tramite

PET/CT-PSMA possa aumentare la proporzione di pazienti sottoposti a terapia diretta alle metastasi, con potenziali miglioramenti degli esiti oncologici.

In seguito al Propensity Score Matching, il confronto è stato eseguito tra una coorte di 120 pazienti sottoposti a terapia mirata sulle metastasi guidata da PET/CT con colina e una seconda coorte di pari numero di soggetti sottoposti a MDT guidata da PET/CT con PSMA. La sopravvivenza libera da progressione è risultata significativamente maggiore nel braccio sottoposto a MDT guidata da PET/CT con PSMA ($p < 0,0001$). L'utilizzo della PET/CT con PSMA è stato anche associato a un aumento significativo del tempo mediano per il cambio del trattamento. Dal momento che non sono stati registrati eventi in merito, le differenze sulla sopravvivenza globale non sono state valutate.

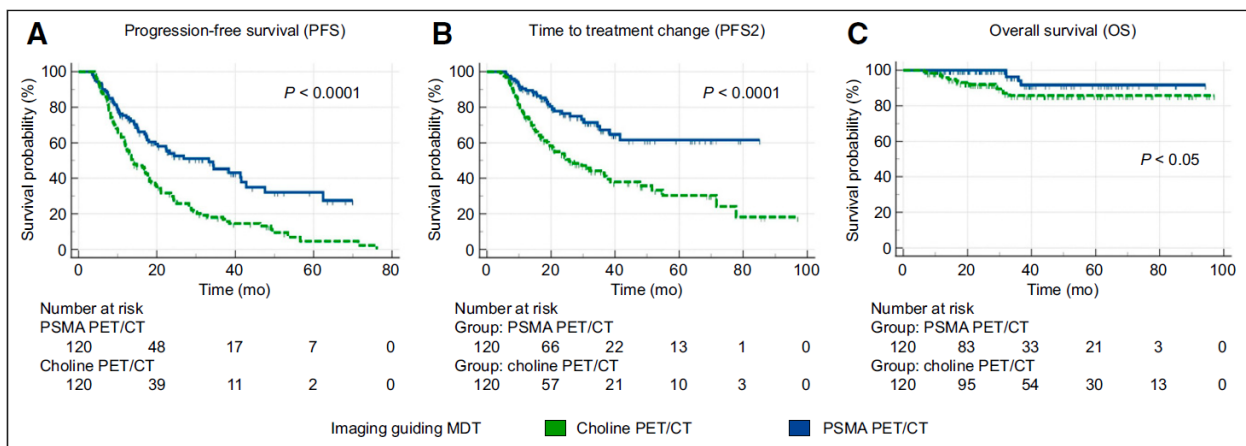


Figura 17, Curve di sopravvivenza rispetto alla modalità di imaging che ha guidato la MDT [152].

Dal momento che la PET/CT-PSMA si associa a maggiore sensibilità, l'aumento della sopravvivenza libera da progressione potrebbe essere influenzato dalla probabile identificazione più precoce delle metastasi; tuttavia, anche considerando la sopravvivenza globale a partire dalla diagnosi iniziale di carcinoma prostatico, piuttosto che dal momento dell'imaging, è stata osservata una differenza tra le due coorti a favore della PET/CT-PSMA.

Lo studio PRECISE-MDT ha inoltre riportato una differenza in termini di esiti clinici tra i pazienti sottoposti a PET/CT-¹⁸F-PSMA-1007 e quelli sottoposti a PET/CT-⁶⁸Ga-PSMA-11. Questo potrebbe dipendere da una propensione del ¹⁸F-PSMA-1007 a mostrare una captazione ossea aspecifica, con conseguente rischio di falsi positivi ed errori nella rilevazione del bersaglio della radioterapia stereotassica.

2. STUDIO SPERIMENTALE

2.1 INTRODUZIONE

Studi prospettici suggeriscono come la terapia mirata sulle metastasi (MDT) mediante radioterapia stereotassica (SBRT) migliori gli esiti oncologici in pazienti con carcinoma prostatico (PCa) oligometastatico [144, 145, 153]. Tuttavia, la modalità di imaging ottimale per guidare la MDT è ancora da stabilire. Alcuni studi hanno confrontato il valore prognostico di differenti radiotraccianti nella Tomografia a Emissione di Positroni/Tomografia Computerizzata (PET/CT) a questo fine [152, 154-158]. In molti casi la PET/CT con ⁶⁸Ga-Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)-11, utilizzata per guidare la MDT, ha dimostrato effetti favorevoli sulla sopravvivenza libera da terapia di deprivazione androgenica e sulla sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla MDT guidata da PET/CT con colina.

Inoltre, lo studio PRECISE-MDT ha mostrato un effetto favorevole della PET/CT-PSMA rispetto alla PET/CT-colina in termini di tempo alla variazione del trattamento a causa della conversione polimetastatica (PFS2) e di sopravvivenza globale nel contesto oligorisorrente [152]. Tuttavia, la variabilità nelle caratteristiche dei pazienti e nelle misure di esito complica l'identificazione dei determinanti di questo riscontro. Nello specifico, gli effetti delle diverse modalità di imaging sul controllo locale o a distanza della malattia devono ancora essere indagati.

Pertanto, il presente studio mira a verificare, a livello di lesione, se diversi radiotraccianti PET/CT possano influenzare il tasso di controllo locale o a distanza della malattia in pazienti con PCa oligorisorrente sottoposti a MDT guidata dall'imaging.

2.2 MATERIALI E METODI

2.2.1 Studio di popolazione e raccolta dati

Questo studio è una sottoanalisi dello studio PRECISE-MDT, precedentemente citato [152].

La ricerca ha aderito alle linee guida della Dichiarazione di Helsinki e ha ricevuto l'approvazione del comitato etico locale (Comitato Etico Regionale della Liguria, numero di registrazione 5/2023 – DB id 12914). È stato ottenuto il consenso informato scritto dai pazienti arruolati.

Questa sottoanalisi si è esclusivamente concentrata sui pazienti con PCa ormono-sensibile della coorte dello studio PRECISE-MDT, i quali sono stati sottoposti a MDT guidata da metodiche di imaging di nuova generazione (^{18}F -Fluorocolina, ^{68}Ga -PSMA-11, o ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT) per la rilevazione di un massimo di cinque metastasi linfonodali o ossee da PCa in otto centri oncologici di terzo livello tra luglio 2012 e maggio 2023. L'inclusione è stata limitata ai pazienti ristadiati, in caso di successiva recidiva biochimica, con la medesima metodica di imaging utilizzata per la MDT iniziale. I pazienti con più di cinque metastasi non sono stati reclutati in quanto trattati con terapie sistemiche.

2.2.2 Terapia mirata alle metastasi guidata da imaging PET/CT e follow-up

L'imaging PET/CT è stato eseguito secondo le linee guida attuali [159, 160]. I diversi tomografi utilizzati in ciascun centro sono dettagliati nella tabella sottostante (*tabella 5*).

Tabella 5, Parametri dei centri partecipanti e degli scanner

Center	PET/CT scanner	Matrix size (mm)	Reconstruction (iterations, subsets)	Pixel size (mm)
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova (Italy) (1)	Siemens, Biograph Hirez 16	168x168	OSEM (2, 24)	4.06x4.06
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova (Italy) (2)	Siemens, Biograph MCT Flow	200x200	PSF-TOF (3, 21)	4.06x4.06
Spedali Civili, Brescia (Italy) (1)	GE Healthcare, Discovery STE	256x256	OSEM (2, 21)	2.70x2.70
Spedali Civili, Brescia (Italy) (2)	GE Healthcare, Discovery 690	256x256	PSF-TOF (3, 18)	2.70x2.70
Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS, Torino, Italy	Philips® Medical Systems, Gemini 16w/TOF	144x144	BLOB-OS-TF	4.00x4.00
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze (Italy) (1)	Philips® Medical Systems, Gemini 16w/TOF	144x144	3D LOR RAMLA	4.00x4.00
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze (Italy) (2)	GE Healthcare, Discovery MI Gen2	256x256	VUE Point FX (5, 8)	2.73x2.73
University Hospital of Ferrara, Ferrara (Italy)	Siemens, Biograph MCT Flow	200x200	PSF-TOF (3, 21)	4.06x4.06
University Hospital of Modena, Modena (Italy)	Siemens, Biograph MCT Flow	200x200	PSF-TOF (3, 21)	4.06x4.06
IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (Italy)	Siemens, Biograph MCT Flow	200x200	PSF-TOF (3, 21)	4.06x4.06
AOU Città della Salute e della Scienza, Torino (Italy)	Philips® Medical Systems, Gemini 16w/TOF	144x144	3D LOR RAMLA	4.00x4.00

La MDT guidata dall'imaging, tramite Radioterapia a Intensità Modulata (IMRT) o Volumetric-Modulated Arc Therapy (VMAT), è stata somministrata a tutti i pazienti seguendo le linee guida internazionali e le raccomandazioni di buona pratica clinica vigenti [161]. In seguito alla MDT, il follow-up dei pazienti è stato effettuato secondo i protocolli istituzionali di ciascun centro, includendo valutazioni cliniche e dosaggio dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) ogni 3-6 mesi. In caso di recidiva biochimica, i pazienti sono stati sottoposti a PET/CT per la ristadiazione in conformità con le linee guida attuali [159].

2.2.3 Analisi statistiche

La distribuzione dei dati è stata valutata con il test di Kolmogorov-Smirnov. Le variabili categoriche sono state confrontate con il test chi-quadro o con il test esatto di Fisher. Le caratteristiche continue sono state confrontate con il test di Kruskal-Wallis e le analisi post-hoc sono state eseguite utilizzando il test di Mann-Whitney, applicando la correzione di Bonferroni per confronti multipli. È stato adottato un approccio per singola lesione per valutare i predittori clinici, biochimici, di imaging e di trattamento della sopravvivenza libera da recidiva locale (LRFS) e della sopravvivenza libera da metastasi (MFS). La LRFS è stata definita come l'intervallo tra la somministrazione della MDT e la ristadiazione tramite PET/CT con rilevamento di uptake del tracciante, persistente o aumentato rispetto al basale, nella stessa lesione precedentemente trattata con la MDT. La MFS è stata definita come il tempo intercorso dalla MDT alla rilevazione di un nuovo sito metastatico in una PET/CT di ristadiazione. Nei pazienti che hanno ricevuto la MDT su più lesioni, gli eventi locali sono stati conteggiati per le specifiche metastasi trattate e recidivate, mentre gli eventi a distanza sono stati attribuiti a tutte le lesioni. È stato costruito un modello di regressione di Cox multi-variabile per correlare la LRFS e la MFS con parametri clinici, biochimici, di imaging e di trattamento potenzialmente associati ai due outcome clinici indagati. Gli Hazard Ratio (HR) sono stati riportati con un intervallo di confidenza al 95% (95% CI) e p-value. Il metodo Kaplan-Meier (test Log-rank) è stato applicato per indagare le differenze tra LRFS e MFS nei pazienti in base alle diverse modalità di imaging adottate per guidare la MDT.

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software SPSS® versione 26 (IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY, USA) e MedCalc versione 19.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgium), e la significatività è stata fissata a $p < 0,05$.

2.3 RISULTATI

2.3.1 Caratteristiche cliniche, di trattamento e di follow-up

Le caratteristiche cliniche e biochimiche precedenti alla MDT dei 241 pazienti inclusi sono riassunte nella tabella riportata di seguito (figura 18).

Characteristics at PCa diagnosis	¹⁸ F-Fluorocholine PET/ CT-guided MDT (n = 129)	⁶⁸ Ga-PSMA-11 PET/ CT-guided MDT (n = 59)	¹⁸ F-PSMA-1007 PET/ CT-guided MDT (n = 53)	P Value
Initial AJCC stage				.07
I-II	32 (24.8)	19 (32.2)	10 (18.9)	
III	76 (58.9)	36 (61.0)	40 (75.5)	
IV	21 (16.3)	4 (6.8)	3 (5.6)	
ISUP grade				.11
1	22 (17.0)	9 (15.3)	6 (11.3)	
2	36 (27.9)	11 (18.6)	12 (22.6)	
3	21 (16.3)	21 (35.5)	15 (28.3)	
4	16 (12.4)	9 (15.3)	10 (18.9)	
5	34 (26.4)	9 (15.3)	10 (18.9)	
Primary treatment				.06
Surgery	101 (78.3)	56 (94.9)	44 (83.0)	
Radiation therapy (± ADT)	24 (18.6)	3 (5.1)	8 (15.1)	
Medical therapy	4 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.9)	
Characteristics at MDT				
Age at MDT (y)	74.0 (8.0)	72.0 (9.0)	74.0 (11.0)	.07
PSA at MDT (ng/mL)	2.51 (2.77)	0.71 (0.80)*	0.90 (1.47)*	<.001
No. of metastases treated with PET CT-guided MDT				.02
One lesion	85 (65.9)	43 (72.9)	39 (73.6)	
Two lesions	38 (29.4)	12 (20.3)	6 (11.3)	
Three to five lesions	6 (4.7)	4 (6.8)	8 (15.1)	

Note.—Continuous and dichotomous variables are presented as medians (IQRs, calculated as quartile 3 minus quartile 1) and absolute frequencies (percentages), respectively. ADT = androgen-deprivation therapy, AJCC = American Joint Committee on Cancer, ¹⁸F = fluorine 18, ⁶⁸Ga = gallium 68, ISUP = International Society of Urological Pathology, MDT = metastasis-directed therapy, PCa = prostate cancer, PSA = prostate-specific antigen, PSMA = prostate-specific membrane antigen.
* P < .001 for patients undergoing ¹⁸F-fluorocholine PET/CT-guided MDT.

Figura 18, Caratteristiche cliniche, di trattamento e di follow-up nei pazienti dello studio.

Al momento della diagnosi di PCa, il III stadio secondo l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) è risultato essere il più frequente (63,1%, 152 pazienti su 241), mentre l'11,6% dei pazienti (28 su 241) è rientrato in stadio IV. Lesioni con gradi dell'International Society of Urological Pathology (ISUP) da 1 a 5 sono state rispettivamente riscontrate in 37, 59, 57, 35 e 53 pazienti. La chirurgia è stata il trattamento primario nell'83,4% dei pazienti (201 su 241), il 14,5% (35 su 241) è stato sottoposto a radioterapia radicale (con o senza ADT) e solo 5 pazienti (2,1%) hanno ricevuto esclusivamente terapia medica.

Al momento della MDT l'età mediana del campione è risultata di 74 anni (range: 53-90 anni). Le PET/CT con ¹⁸F-Fluorocolina, ⁶⁸Ga-PSMA-11 e ¹⁸F-PSMA-1007 hanno guidato la MDT

rispettivamente in 129, 59 e 53 pazienti. I livelli del PSA mediani sono risultati significativamente inferiori in pazienti sottoposti a MDT guidata da PET/CT-PSMA (0,71 ng/mL e 0,90 ng/mL rispettivamente nei gruppi ^{68}Ga -PSMA-11 e ^{18}F -PSMA-1007) rispetto al gruppo che ha ricevuto MDT guidata da PET/CT-colina (2,51 ng/mL; $p < 0,001$ in entrambi i confronti). La percentuale di pazienti con 3-5 metastasi trattate con MDT è stata significativamente più elevata nel gruppo ^{18}F -PSMA-1007 (15%, 8 pazienti su 53) rispetto agli altri due gruppi (^{68}Ga -PSMA-11: 6,8%, 4 pazienti su 59; colina: 4,7%, 6 pazienti su 129; $p = 0,022$ in entrambi i confronti).

I parametri di trattamento e i dati di follow-up nelle analisi per singola lesione sono riportati nella tabella sottostante (figura 19).

Treatment Parameters	^{18}F -Fluorocholine PET/ CT-guided MDT (n = 179)	^{68}Ga -PSMA-11 PET/ CT-guided MDT (n = 81)	^{18}F -PSMA-1007 PET/ CT-guided MDT (n = 80)	P Value
Site of metastasis				
Lymph node	141 (78.8)	67 (82.7)	48 (60.0)	.001
Bone	38 (21.2)	14 (17.3)	32 (40.0)	
Concurrent systemic treatment in addition to MDT	53 (29.6)	42 (51.9)	18 (22.5)	<.001
Follow-up data				
PSA nadir after MDT (ng/mL) (per-patient analysis)	0.65 (1.9)	0.07 (0.37)*†	0.26 (1.02)	<.001
PSA at restaging imaging (ng/mL) (per-patient analysis)	4.62 (5.91)	6.85 (1.83)	3.37 (3.71)	.31

Note.—Continuous and dichotomous variables are presented as medians (IQRs, calculated as quartile 3 minus quartile 1) and absolute frequencies (percentages), respectively. MDT = metastasis-directed therapy, PSA = prostate-specific antigen, PSMA = prostate-specific membrane antigen.
* $P < .001$ for patients undergoing ^{18}F -fluorocholine PET/CT-guided MDT.
† $P < .01$ for patients undergoing ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT-guided MDT.

Figura 19, Parametri di trattamento e dati di follow-up nei pazienti dello studio.

Tra le 340 lesioni identificate tramite PET/CT e trattate con MDT, il 24,7% erano metastasi ossee e il 75,3% erano localizzazioni linfonodali. La frequenza delle localizzazioni ossee è risultata significativamente più pronunciata in pazienti sottoposti a ^{18}F -PSMA-1007 (32 su 80, 40%) rispetto agli altri due gruppi (^{68}Ga -PSMA-11: 14 su 81, 17%; colina: 38 su 179, 21,2%; $p = 0,001$ per entrambe).

I trattamenti sistemici in aggiunta alla MDT sono stati somministrati meno frequentemente in pazienti sottoposti a PET/CT ^{18}F -Fluorocolina o ^{18}F -PSMA-1007 (rispettivamente 53 su 179, 29,6% e 18 su 80, 22,5%) rispetto ai pazienti sottoposti a PET/CT- ^{68}Ga -PSMA-11 (42 su 81, 51,9%; $p < 0,001$).

In seguito a MDT, l'intervallo mediano di follow-up è stato di 33,63 mesi (range: 6,46 – 116,70 mesi). Per i pazienti che non hanno riportato eventi durante il follow-up, la durata mediana è stata di 24,45 mesi (range: 7,03 – 82,43 mesi).

Il PSA nadir mediano è risultato significativamente più basso in pazienti sottoposti a PET/CT - ^{68}Ga -PSMA-11 (0,07 ng/mL) quando confrontati ai gruppi dove la MDT è stata guidata da PET/CT con ^{18}F -PSMA-1007 (0,26 ng/mL; $p = 0,007$) oppure ^{18}F -Fluorocolina (0,65 ng/mL; $p < 0,001$).

Al contrario, i livelli di PSA all'imaging di ristadiazione sono risultati sovrapponibili tra i tre gruppi ($p = 0,314$).

Durante l'intero periodo di follow-up, il numero cumulativo di eventi di recidiva locale e a distanza nelle 340 lesioni è stato rispettivamente di 30 (8,8%) e 169 (49,7%).

La recidiva locale si è verificata in:

- 18 delle 179 lesioni del gruppo ^{18}F -Fluorocolina.
- 6 delle 81 lesioni del gruppo ^{68}Ga -PSMA-11.
- 6 delle 80 lesioni del gruppo ^{18}F -PSMA-1007.

Per quanto riguarda la rilevazione di una nuova localizzazione metastatica, è avvenuta in:

- 119 su 179 (66,5%) casi quando la MDT è stata guidata da ^{18}F -Fluorocolina.
- 23 su 81 (28%) casi quando la MDT è stata guidata da ^{68}Ga -PSMA-11.
- 27 su 80 (34%) casi quando la MDT è stata guidata da ^{18}F -PSMA-1007.

Quindi, la percentuale di recidive locali è risultata simile tra tutti e tre i sottogruppi ($p = 0,700$).

Invece, la rilevazione di nuove metastasi all'imaging di ristadiazione è stata più frequente quando la MDT era stata guidata da ^{18}F -Fluorocolina ($p < 0,0001$).

2.3.2 Controllo di malattia locale

Nell'analisi multi-variabile le lesioni metastatiche ossee hanno predetto in modo significativo un rischio più elevato di recidiva locale dopo MDT (HR: 3,37 [95% CI: 1,02 – 11,1]; $p = 0,046$), mentre il trattamento sistemico concomitante, in aggiunta alla MDT, ha aumentato significativamente il controllo della malattia locale (HR: 0,37 [95% CI: 0,14 – 0,97]; $p = 0,043$) (figura 20).

Characteristics at PCa diagnosis	HR	P Value
Initial AJCC stage		
I–II	1 (Ref)	
III–IV	1.20 (0.43, 3.40)	.73
ISUP grade		
1–3	1 (Ref)	
4–5	1.72 (0.83, 3.58)	.15
Primary treatment		
Surgery	1 (Ref)	
Radiation therapy (± ADT) or medical therapy	1.06 (0.37, 3.03)	.92
Characteristics at MDT		
Age at MDT (y)	0.98 (0.93, 1.04)	.53
PSA at MDT (ng/mL)	0.98 (0.89, 1.08)	.68
No. of metastases treated with PET/CT-guided MDT		
One lesion	1 (Ref)	
Two lesions	1.09 (0.46, 2.59)	.84
Three to five lesions	2.29 (0.95, 5.54)	.07
Imaging findings and treatment		
Imaging method guiding MDT		
¹⁸ F-fluorocholine PET/CT	1 (Ref)	
⁶⁸ Ga-PSMA-11 PET/CT	0.70 (0.25, 1.95)	.49
¹⁸ F-PSMA-1007 PET/CT	0.83 (0.30, 2.26)	.71
Site of metastasis		
Lymph node	1 (Ref)	
Bone	3.37 (1.02, 11.13)	.046
Concurrent systemic treatment in addition to MDT	0.37 (0.14, 0.97)	.04

Note.—Numbers in parentheses are 95% CIs. ADT = androgen-deprivation therapy, AJCC = American Joint Committee on Cancer, HR = hazard ratio, ISUP = International Society of Urological Pathology, MDT = metastasis-directed therapy, PSA = prostate-specific antigen, PSMA = prostate-specific membrane antigen, Ref = reference.

Figura 20, Analisi multi-variabile di predittori di sopravvivenza libera da recidiva locale.

Nell'intero campione, così come nei sottogruppi PET/CT con ^{18}F -Fluorocolina, ^{68}Ga -PSMA-11 e ^{18}F -PSMA-1007, la LRFS mediana (mLRFS) non è stata raggiunta. La curva di Kaplan-Meier non ha mostrato alcuna differenza in termini di mLRFS tra i tre sottogruppi ($p = 0,731$) (figura 21A). Una simile mancanza di differenze significative è stata osservata anche quando le lesioni linfonodali e ossee sono state analizzate separatamente ($p = 0,522$ e $p = 0,692$ rispettivamente) (figure 21B e 21C).

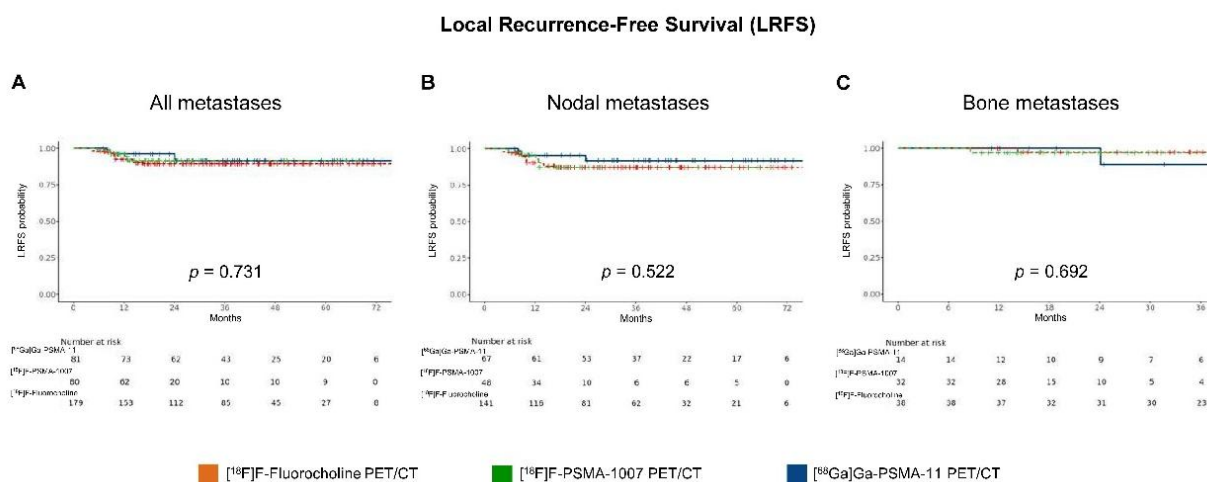


Figura 21, Sopravvivenza libera da recidiva locale in tutte le lesioni (A), nelle metastasi linfonodali (B) e ossee (C).

2.3.3 Controllo di malattia a distanza

Nelle analisi multivariate i predittori significativi di sopravvivenza libera da metastasi (MFS) sfavorevole hanno incluso l'utilizzo di ^{18}F -Fluorocolina rispetto a ^{68}Ga -PSMA-11 (HR: 0,30 [95% CI: 0,19 – 0,47]; $p < 0,001$) o ^{18}F -PSMA-1007 (HR: 0,44 [95% CI: 0,28 – 0,7]; $p = 0,001$) come guida per la MDT, la presenza da 3 a 5 lesioni metastatiche (HR: 1,65 [95% CI: 1,06 - 2,59]; $p = 0,028$) e l'assenza di un trattamento sistemico concomitante in aggiunta alla MDT (HR: 0,42 [95% CI: 0,29 – 0,61]; $p < 0,001$) (Figura 22).

Characteristics at PCa diagnosis	HR	P Value
Initial AJCC stage		
I–II	1 (Ref)	
III–IV	1.00 (0.85, 1.18)	>.99
ISUP grade		
1–3	1 (Ref)	
4–5	1.13 (0.81, 1.58)	.47
Primary treatment		
Surgery	1 (Ref)	
Radiation therapy (\pm ADT) or medical therapy	1.02 (0.67, 1.56)	.93
Characteristics at MDT		
Age at MDT (y)	0.99 (0.97, 1.01)	.24
PSA at MDT (ng/mL)	1.00 (0.96, 1.04)	.81
No. of metastases treated with PET/CT-guided MDT		
One lesion	1 (Ref)	
Two lesions	0.96 (0.68, 1.35)	.80
Three to five lesions	1.65 (1.06, 2.59)	.03
Imaging findings and treatment		
Imaging guiding MDT		
^{18}F -fluorocholine PET/CT	1 (Ref)	
^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT	0.30 (0.19, 0.47)	<.001
^{18}F -PSMA-1007 PET/CT	0.44 (0.28, 0.71)	.001
Site of metastasis		
Lymph node	1 (Ref)	
Bone	1.39 (0.98, 1.99)	.07
Concurrent systemic treatment in addition to MDT	0.42 (0.29, 0.61)	<.001

Note.— Numbers in parentheses are 95% CIs. ADT = androgen-deprivation therapy, AJCC = American Joint Committee on Cancer, HR = hazard ratio, ISUP = International Society of Urological Pathology, MDT = metastasis-directed therapy, PSA = prostate-specific antigen, PSMA = prostate-specific membrane antigen, Ref = reference.

Figura 22, Analisi multi-variabile dei predittori di sopravvivenza libera da metastasi.

La MFS mediana (mMFS) per l'intero campione di pazienti è stata di 25,93 mesi (95% CI: 16,89 – 34,98).

Come mostrato in figura 23A, la guida della MDT con PET/CT ^{68}Ga -PSMA-11 ha determinato una migliore mMFS (non raggiunta), rispetto a ^{18}F -PSMA-1007 (24,9 mesi, 95% CI: 14,8 – 34,9; $p < 0,001$) che, a sua volta, è risultata superiore alla PET/CT con ^{18}F -Fluorocolina (18 mesi, 95% CI: 15,1 – 20,9; $p < 0,001$). Questo outcome è stato osservato in maniera simile nelle analisi delle curve di Kaplan-Meier, sia per le lesioni linfonodali che per quelle ossee ($p < 0,001$ per entrambe) (rispettivamente figure 23B e 23C).

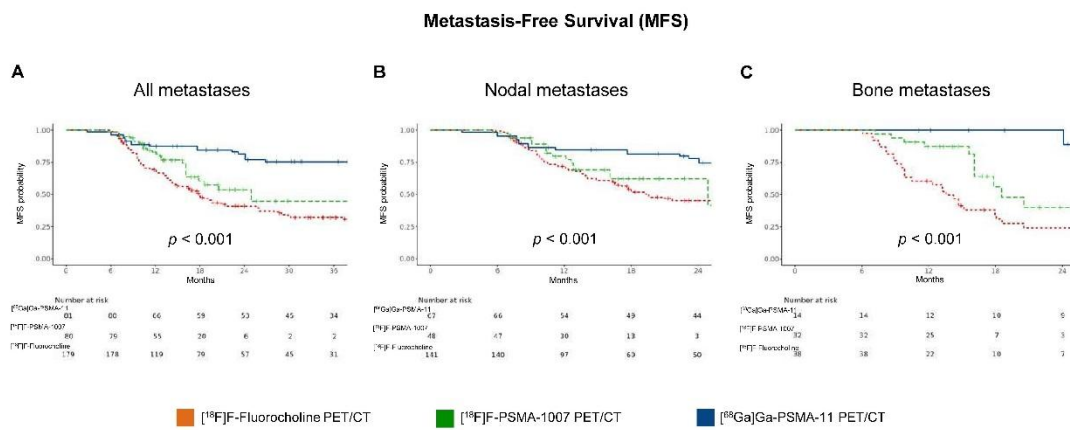


Figura 23, Sopravvivenza libera da metastasi in tutte le lesioni (A), nelle metastasi linfonodali (B) e ossee (C).

Le immagini rappresentative delle recidive locali e a distanza dopo MDT guidata da PET/CT con i tre diversi radiotraccianti sono mostrate in figura 24.

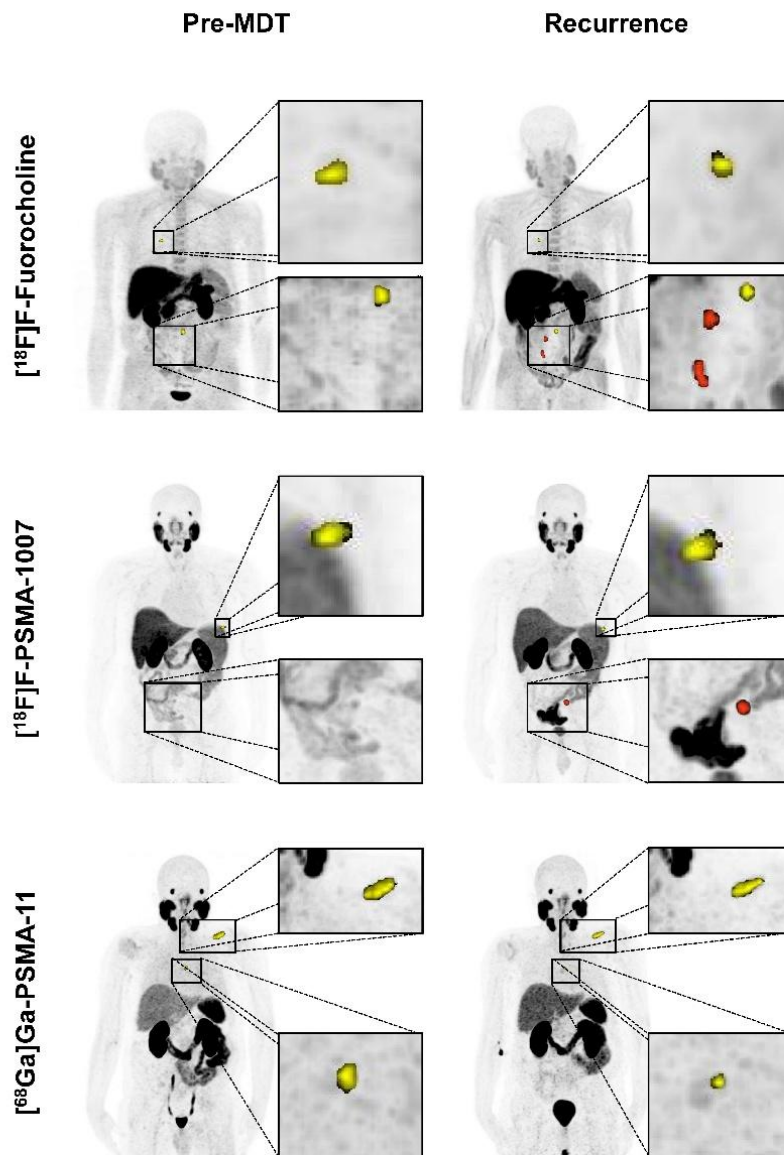


Figura 24, Immagini PET/CT prima della MDT e al momento della recidiva. Le scansioni ottenute prima della MDT mostrano le lesioni sottoposte a MDT (in giallo), mentre le immagini di follow-up (a destra) mostrano sia le recidive locali (in giallo) che le nuove metastasi (in rosso).

2.4 DISCUSSIONE

Tra le 340 lesioni rilevate nei 241 pazienti inclusi nella presente sottoanalisi dello studio PRECISE-MDT, la MDT guidata da PET/CT con ^{68}Ga -PSMA-11 ha mostrato prestazioni superiori in termini di sopravvivenza mediana libera da metastasi (non raggiunta) rispetto alla PET/CT con ^{18}F -PSMA-1007 (24,9 mesi; $p < 0,001$) e ^{18}F -Fluorocolina (18 mesi, $p < 0,001$). Al contrario, la modalità PET/CT utilizzata per guidare la MDT non è risultata significativamente associata a un controllo di malattia locale, con sopravvivenza mediana libera da recidiva locale non raggiunta per tutti e tre i gruppi ($p = 0,73$).

L'assenza di un'associazione significativa tra le modalità di imaging utilizzate per guidare la MDT e il controllo locale di malattia è coerente con la letteratura esistente. Infatti, studi precedenti hanno evidenziato che la PET/CT con colina è specifica nell'identificare le lesioni da PCa, anche se confrontata con l'imaging PSMA, specialmente nel contesto della recidiva biochimica [162, 163]. Tuttavia, la PET/CT con colina mostra una sensibilità e tassi di rilevazione inferiori rispetto alla PET/CT sia con ^{68}Ga -PSMA-11 che con ^{18}F -PSMA-1007, specialmente nei pazienti con livelli di PSA inferiori [107, 161-165]. Queste differenze probabilmente contribuiscono al miglioramento della MFS osservato in pazienti sottoposti a MDT guidata dall'imaging PSMA rispetto alla PET/CT con colina, suggerendo che l'utilizzo di una modalità imaging più sensibile per la guida della MDT possa migliorare il controllo delle recidive a distanza.

Ulteriori analisi hanno rilevato una gerarchia tra i traccianti mirati al PSMA, con la PET/CT - ^{68}Ga -PSMA-11 che dimostra una MFS migliore rispetto a ^{18}F -PSMA-1007 nella guida della MDT. Il ligando ottimale mirato al PSMA per l'utilizzo clinico deve essere ancora determinato [165]. Tuttavia, il ^{18}F -PSMA-1007 mostra un maggiore uptake nelle lesioni linfonodali e ossee di natura benigna (definite come accumuli ossei aspecifici o UBU) rispetto a ^{68}Ga -PSMA-11 [166, 167]. Questo maggiore accumulo può complicare l'interpretazione delle immagini per i lettori PET meno esperti [168]. Da una parte, vere metastasi ossee potrebbero essere state interpretate erroneamente come UBU, determinando potenzialmente un sottotrattamento e un target MDT impreciso. Dall'altra parte, accumuli aspecifici durante le scansioni di follow-up potrebbero essere stati erroneamente identificati come recidive a distanza. Questi fattori possono spiegare il miglioramento della MFS osservato con la MDT guidata da PET/CT con ^{68}Ga -PSMA-11.

Complessivamente i nostri risultati confermano le evidenze precedenti secondo cui la scelta del radiotracciante PET influenzi gli esiti clinici nei pazienti sottoposti a MDT per PCa oligorcorrente ormono-sensibile [152]. Tuttavia, questo studio analizza unicamente le differenze nei tassi di controllo locale rispetto a quello a distanza, suggerendo che anche quest'ultimo possa rappresentare un determinante chiave negli esiti oncologici.

Il nostro studio presenta delle limitazioni. In primo luogo, è assente un disegno prospettico e randomizzato, motivo per cui studi futuri dovranno confermare i nostri risultati. Ciò nonostante, la valutazione della pratica clinica attuale da una prospettiva reale è stata una decisione deliberata da parte degli autori. Per la stessa ragione, in alcuni casi di recidiva biochimica successiva a MDT, i pazienti non sono stati ristadiati o sono stati ristadiati utilizzando una modalità imaging differente da quella che aveva inizialmente guidato la MDT. Tali casi sono stati esclusi dalla nostra sottoanalisi, il che potrebbe indurre un bias di selezione nel nostro campione.

Inoltre, sono state rilevate alcune differenze cliniche potenzialmente in grado di influenzare l'esito clinico tra i tre gruppi di pazienti. Tuttavia, tutte queste caratteristiche sono state incluse nel modello multi-variabile e la modalità di imaging adottata per guidare la MDT ha mostrato un potere prognostico indipendente.

Anche le marcate differenze tra l'imaging con colina e PSMA nei pazienti con livelli di PSA più bassi non sono state indagate in toto a causa delle dimensioni limitate del nostro campione e non è stato possibile valutare la replicabilità nel contesto resistente alla castrazione.

Infine, il numero limitato di eventi nel nostro campione ha precluso un'analisi della sopravvivenza globale come esito dello studio.

2.5 CONCLUSIONI

L'utilizzo di diverse modalità di imaging di nuova generazione per guidare la MDT in pazienti con PCa oligorcorrente ormono-sensibile potrebbe influenzare gli esiti clinici, condizionando il controllo della malattia a distanza.

Nella nostra analisi secondaria retrospettiva, la PET/CT con ^{68}Ga -PSMA-11 risulta essere lo strumento di imaging da preferire, sia rispetto a ^{18}F -Fluorocolina che a ^{18}F -PSMA-1007.

Sono necessari ulteriori studi su campioni più ampi e di tipo prospettico per confermare tali risultati.

3. BIBLIOGRAFIA

1. Culp, M. B., Soerjomataram, I., Efstathiou, J. A., Bray, F., & Jemal, A. (2020). Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European urology*, 77(1), 38–52.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31493960>
2. European Commission. Prostate cancer burden in EU-27. 2021.
<https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
3. Fondazione AIRC. (1 agosto 2025). *Tumore della prostata: Sintomi, prevenzione, cause, diagnosi*
<https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-della-prostata>
4. Wang, L., Lu, B., He, M., Wang, Y., Wang, Z., & Du, L. (2022). Prostate Cancer Incidence and Mortality: Global Status and Temporal Trends in 89 Countries From 2000 to 2019. *Frontiers in public health*, 10, 811044.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8888523/>
5. Leitzmann, M. F., & Rohrmann, S. (2012). Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clinical epidemiology*, 4, 1–11.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3490374/#b9-clep-4-001>
6. David, M. K., & Leslie, S. W. (2024). Prostate-Specific Antigen. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557495/>
7. AIOM. Linee guida CARCINOMA DELLA PROSTATA. Roma 2024.
<https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2024-carcinoma-della-prostata/>
8. Bell, K. J., Del Mar, C., Wright, G., Dickinson, J., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International journal of cancer*, 137(7), 1749–1757.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4682465/>
9. Lillard, J. W., Jr, Moses, K. A., Mahal, B. A., & George, D. J. (2022). Racial disparities in Black men with prostate cancer: A literature review. *Cancer*, 128(21), 3787–3795.
[https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9826514/#:~:text=Black%20men%20are%20a%20Iso%20more%20likely%20to,their%20physician%20at%20age%2045%20years%20\(vs.](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9826514/#:~:text=Black%20men%20are%20a%20Iso%20more%20likely%20to,their%20physician%20at%20age%2045%20years%20(vs.)
10. Bergengren, O., Pekala, K. R., Matsoukas, K., Fainberg, J., Mungovan, S. F., Bratt, O., Bray, F., Brawley, O., Luckenbaugh, A. N., Mucci, L., Morgan, T. M., & Carlsson, S. V.

(2023). 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. *European urology*, 84(2), 191–206.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10851915/>

11. Castro, E., Goh, C., Olmos, D., Saunders, E., Leongamornlert, D., Tymrakiewicz, M., Mahmud, N., Dadaev, T., Govindasami, K., Guy, M., Sawyer, E., Wilkinson, R., Ardern-Jones, A., Ellis, S., Frost, D., Peock, S., Evans, D. G., Tischkowitz, M., Cole, T., Davidson, R., ... Eeles, R. (2013). Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(14), 1748–1757.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3641696/>
12. Gacci, M., Russo, G. I., De Nunzio, C., Sebastianelli, A., Salvi, M., Vignozzi, L., Tubaro, A., Morgia, G., & Serni, S. (2017). Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 20(2), 146–155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28220805/>
13. Zhang, X., Zhou, G., Sun, B., Zhao, G., Liu, D., Sun, J., Liu, C., & Guo, H. (2015). Impact of obesity upon prostate cancer-associated mortality: A meta-analysis of 17 cohort studies. *Oncology letters*, 9(3), 1307–1312.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4315023/>
14. Fattahi, S., Chen, M. H., Wu, J., Smart, A. C., & D'Amico, A. V. (2025). Low Testosterone Level and Mortality Risk in Patients With Prostate Cancer: A Post-Randomization Analysis. *Cancer medicine*, 14(15), e71124.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12314635/>
15. Russo, G. I., Calogero, A. E., Condorelli, R. A., Scalia, G., Morgia, G., & La Vignera, S. (2020). Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *The aging male: the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*, 23(2), 132–138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29571270/>
16. Lian, W. Q., Luo, F., Song, X. L., Lu, Y. J., & Zhao, S. C. (2015). Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 21, 1902–1910.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4502545/>

17. Preston, M. A., Riis, A. H., Ehrenstein, V., Breau, R. H., Batista, J. L., Olumi, A. F., Mucci, L. A., Adami, H. O., & Sørensen, H. T. (2014). Metformin use and prostate cancer risk. *European urology*, *66*(6), 1012–1020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857538/>
18. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP – SIOG Prostate Cancer Guidelines: EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid 2025. ISBN 978-94-92671-29-5
<http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
19. Applegate, C. C., Rowles, J. L., Ranard, K. M., Jeon, S., & Erdman, J. W. (2018). Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, *10*(1), 40.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300347/>
20. Rider, J. R., Wilson, K. M., Sinnott, J. A., Kelly, R. S., Mucci, L. A., & Giovannucci, E. L. (2016). Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *European urology*, *70*(6), 974–982.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27033442/>
21. Prostate Cancer Symptoms.
<https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/prostate-cancer/prostate-cancer-symptoms>
22. Gnanapragasam, V. J., Greenberg, D., & Burnet, N. (2022). Urinary symptoms and prostate cancer-the misconception that may be preventing earlier presentation and better survival outcomes. *BMC medicine*, *20*(1), 264.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35922801/#:~:text=Abstract,current%20perception%20is%20very%20striking.>
23. Humphrey, P. A., & Andriole, G. L. (2010). Prostate cancer diagnosis. *Missouri medicine*, *107*(2), 107–112.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6188279/>
24. Giglio M. (2018). *Il PI-RADS in risonanza magnetica prostatica: cosa indica?* [Immagine]. Urologo Genova.
<https://www.urologo-genova.it/articoli/pirads-pi-rads-risonanza-prostata-tumore-multiparametrica.htm>
25. Brierley, J.D., *et al.*, TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017.
<http://www.uicc.org/tnm/>

26. AIOM. Linee guida CARCINOMA DELLA PROSTATA. Roma 2019.
<https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-carcinoma-della-prostata-2019/>
27. Humphrey P. A. (2004). Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 17(3), 292–306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14976540/>
28. Maritan, M. (2026). Gleason Scoring System. [Immagine].
<https://app.biorender.com/biorender-templates/details/t-664ba32b181851f260c39fb0-gleason-scoring-system>
29. Pancholi, N. J. (2025, 22 maggio). What is a Gleason score for prostate cancer? *AACR Cancer Research Catalyst*.
<https://www.aacr.org/blog/2025/05/22/what-is-a-gleason-score-for-prostate-cancer/>
30. Offermann, A., Hohensteiner, S., Kuempers, C., Ribbat-Idel, J., Schneider, F., Becker, F., Hupe, M. C., Duensing, S., Merseburger, A. S., Kirfel, J., Reischl, M., Lubczyk, V., Kuefer, R., & Perner, S. (2017). Prognostic Value of the New Prostate Cancer International Society of Urological Pathology Grade Groups. *Frontiers in medicine*, 4, 157.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5626925/>
31. Carvalhal, G. F., Smith, D. S., Mager, D. E., Ramos, C., & Catalona, W. J. (1999). Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *The Journal of urology*, 161(3), 835–839.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022696/>
32. Okotie, O. T., Roehl, K. A., Han, M., Loeb, S., Gashti, S. N., & Catalona, W. J. (2007). Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 70(6), 1117–1120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18158030/>
33. Lee, J. J., Thomas, I. C., Nolley, R., Ferrari, M., Brooks, J. D., & Leppert, J. T. (2015). Biologic differences between peripheral and transition zone prostate cancer. *The Prostate*, 75(2), 183–190.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4270836/#:~:text=TZ%20cancer%20prostate%20is%20associated,imaging%20in%20prostate%20cancer%20management.>
34. Fondazione AIRC. (30 luglio 2025). PSA: Cos'è, come si effettua, FAQ
<https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-agli-esami/psa>
35. Choi, Y. H., Cho, S. Y., & Cho, I. R. (2010). The different reduction rate of prostate-specific antigen in dutasteride and finasteride. *Korean journal of urology*, 51(10), 704–708.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21031091/>
36. Andriole, G. L., Bostwick, D., Brawley, O. W., Gomella, L., Marberger, M., Montorsi, F., Pettaway, C., Tammela, T. L., Teloken, C., Tindall, D., Freedland, S. J., Somerville, M. C., Wilson, T. H., Fowler, I., Castro, R., Rittmaster, R. S., & REDUCE Study Group (2011). The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: results from the REDUCE study. *The Journal of urology*, 185(1), 126–131.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074214/>
37. Heijnsdijk, E. A., Wever, E. M., Auvinen, A., Hugosson, J., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Villers, A., Páez, A., Moss, S. M., Zappa, M., Tammela, T. L., Mäkinen, T., Carlsson, S., Korfage, I. J., Essink-Bot, M. L., Otto, S. J., Draisma, G., Bangma, C. H., Roobol, M. J., ... de Koning, H. J. (2012). Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *The New England journal of medicine*, 367(7), 595–605.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894572/>
38. Vasarainen, H., Malmi, H., Määttänen, L., Ruutu, M., Tammela, T., Taari, K., Rannikko, A., & Auvinen, A. (2013). Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 52(8), 1615–1621.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23786174/>
39. Matti, B., Xia, W., van der Werf, B., & Zargar-Shoshtari, K. (2022). Age-Adjusted Reference Values for Prostate Specific Antigen - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical genitourinary cancer*, 20(2), e114–e125.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34969631/>
40. Huang, Y., Li, Z. Z., Huang, Y. L., Song, H. J., & Wang, Y. J. (2018). Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10ng/mL: A meta-analysis. *Medicine*, 97(13), e0249.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29595681/>
41. Berger, A. P., Deibl, M., Strasak, A., Bektic, J., Pelzer, A. E., Klocker, H., Steiner, H., Fritsche, G., Bartsch, G., & Horninger, W. (2007). Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. *Urology*, 69(1), 134–138.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17270635/>

42. Carter, H. B., Ferrucci, L., Kettermann, A., Landis, P., Wright, E. J., Epstein, J. I., Trock, B. J., & Metter, E. J. (2006). Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(21), 1521–1527.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17077354/>
43. Choe, S., Patel, H. D., Lanzotti, N., Okabe, Y., Rac, G., Shea, S. M., Gorbonos, A., Quek, M. L., Flanigan, R. C., Goldberg, A., & Gupta, G. N. (2023). MRI vs Transrectal Ultrasound to Estimate Prostate Volume and PSAD: Impact on Prostate Cancer Detection. *Urology*, 171, 172–178.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36152871/>
44. Maggi, M., Panebianco, V., Mosca, A., Salciccia, S., Gentilucci, A., Di Pierro, G., Busetto, G. M., Barchetti, G., Campa, R., Sperduti, I., Del Giudice, F., & Sciarra, A. (2020). Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology focus*, 6(3), 463–478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31279677/>
45. Nordström, T., Akre, O., Aly, M., Grönberg, H., & Eklund, M. (2018). Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 21(1), 57–63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29259293/>
46. Wang, S., Kozarek, J., Russell, R., Drescher, M., Khan, A., Kundra, V., Barry, K. H., Naslund, M., & Siddiqui, M. M. (2024). Diagnostic Performance of Prostate-specific Antigen Density for Detecting Clinically Significant Prostate Cancer in the Era of Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology oncology*, 7(2), 189–203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37640584/>
47. Ray, M. E., Thames, H. D., Levy, L. B., Horwitz, E. M., Kupelian, P. A., Martinez, A. A., Michalski, J. M., Pisansky, T. M., Shipley, W. U., Zelefsky, M. J., Zietman, A. L., & Kuban, D. A. (2006). PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 64(4), 1140–1150.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198506/#:~:text=The%20%2Dyear%20PSA%2DDFS,with%20a%20greater%20nPSA%20level.>

48. Kretschmer, A., & Tilki, D. (2017). Biomarkers in prostate cancer - Current clinical utility and future perspectives. *Critical reviews in oncology/hematology*, *120*, 180–193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198331/>
49. Correas, J. M., Halpern, E. J., Barr, R. G., Ghai, S., Walz, J., Bodard, S., Dariane, C., & de la Rosette, J. (2021). Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World journal of urology*, *39*(3), 661–676.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32306060/>
50. Grey, A. D. R., Scott, R., Shah, B., Acher, P., Liyanage, S., Pavlou, M., Omar, R., Chinegwundoh, F., Patki, P., Shah, T. T., Hamid, S., Ghei, M., Gilbert, K., Campbell, D., Brew-Graves, C., Arumainayagam, N., Chapman, A., McLeavy, L., Karatziou, A., Alsaadi, Z., ... Ahmed, H. U. (2022). Multiparametric ultrasound versus multiparametric MRI to diagnose prostate cancer (CADMUS): a prospective, multicentre, paired-cohort, confirmatory study. *The Lancet. Oncology*, *23*(3), 428–438.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35240084/>
51. Pirola, G. M., Castellani, D., Orecchia, L., Giulioni, C., Gubbiotti, M., Rubilotta, E., Maggi, M., Teoh, J. Y., Gauhar, V., & Naselli, A. (2023). Transperineal US-MRI Fusion-Guided Biopsy for the Detection of Clinical Significant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Cognitive and Software-Assisted Technique. *Cancers*, *15*(13), 3443.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10341093/#:~:text=Simple%20Summary,of%20offering%20an%20underperforming%20methodology.>
52. Giannakodimos, I., Kaltsas, A., Moulavasilis, N., Kratiras, Z., Mitropoulos, D., Chrisofos, M., Stravodimos, K., & Fragkiadis, E. (2025). Fusion MRI/Ultrasound-Guided Transperineal Biopsy: A Game Changer in Prostate Cancer Diagnosis. *Journal of clinical medicine*, *14*(2), 453.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39860459/#:~:text=Results:%20Prostate%20biopsy%20via%20the,antibiotic%20usage%2C%20and%20related%20costs.>
53. Ives, E. P., Burke, M. A., Edmonds, P. R., Gomella, L. G., & Halpern, E. J. (2005). Quantitative computed tomography perfusion of prostate cancer: correlation with whole-mount pathology. *Clinical prostate cancer*, *4*(2), 109–112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16197611/#:~:text=A%20positive%20correlation%20between%20local,volume%2C%20poorly%20differentiated%20prostate%20cancer.>
54. Drost, F. H., Osses, D. F., Nieboer, D., Steyerberg, E. W., Bangma, C. H., Roobol, M. J., & Schoots, I. G. (2019). Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic

- biopsy for detecting prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD012663.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022301/>
55. van der Leest, M., Cornel, E., Israël, B., Hendriks, R., Padhani, A. R., Hoogenboom, M., Zamecnik, P., Bakker, D., Setiasti, A. Y., Veltman, J., van den Hout, H., van der Lelij, H., van Oort, I., Klaver, S., Debruyne, F., Sedelaar, M., Hannink, G., Rovers, M., Hulsbergen-van de Kaa, C., & Barentsz, J. O. (2019). Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *European urology*, 75(4), 570–578.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30477981/>
56. Turkbey, B., Rosenkrantz, A. B., Haider, M. A., Padhani, A. R., Villeirs, G., Macura, K. J., Tempany, C. M., Choyke, P. L., Cornud, F., Margolis, D. J., Thoeny, H. C., Verma, S., Barentsz, J., & Weinreb, J. C. (2019). Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *European urology*, 76(3), 340–351.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898406/#:~:text=The%20Prostate%20Imaging%20Reporting%20and%20Data%20System,the%20assessment%20of%20prostate%20magnetic%20resonance%20imaging.>
57. Barentsz, J., et al. (2023, 1 luglio). *Prostate Cancer - PI-RADS v2.1*. The Radiology Assistant. [Immagine].
<https://radiologyassistant.nl/abdomen/prostate/prostate-cancer-pi-rads-v2-1>
58. Oerther, B., Nedelcu, A., Engel, H., Schmucker, C., Schwarzer, G., Brugger, T., Schoots, I. G., Eisenblaetter, M., Sigle, A., Gratzke, C., Bamberg, F., & Benndorf, M. (2024). Update on PI-RADS Version 2.1 Diagnostic Performance Benchmarks for Prostate MRI: Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, 312(2), e233337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39136561/>
59. Pagniez, M. A., Kasivisvanathan, V., Puech, P., Drumez, E., Villers, A., & Olivier, J. (2020). Predictive Factors of Missed Clinically Significant Prostate Cancers in Men with Negative Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of urology*, 204(1), 24–32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967522/>

60. Schoots, I. G., & Padhani, A. R. (2021). Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU international*, *127*(2), 175–178.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33089586/>
61. Eichler, K., Hempel, S., Wilby, J., Myers, L., Bachmann, L. M., & Kleijnen, J. (2006). Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of urology*, *175*(5), 1605–1612.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600713/>
62. Wegelin, O., Exterkate, L., van der Leest, M., Kummer, J. A., Vreuls, W., de Bruin, P. C., Bosch, J. L. H. R., Barentsz, J. O., Somford, D. M., & van Melick, H. H. E. (2019). The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *European urology*, *75*(4), 582–590.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522912/>
63. Wei, C., Szewczyk-Bieda, M., Bates, A. S., Donnan, P. T., Rauchhaus, P., Gandy, S., Ragupathy, S. K. A., Singh, P., Coll, K., Serhan, J., Wilson, J., & Nabi, G. (2023). Multicenter Randomized Trial Assessing MRI and Image-guided Biopsy for Suspected Prostate Cancer: The MULTIPROS Study. *Radiology*, *308*(1), e221428.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37489992/>
64. Exterkate, L., Wegelin, O., Barentsz, J. O., van der Leest, M. G., Kummer, J. A., Vreuls, W., de Bruin, P. C., Bosch, J. L. H. R., van Melick, H. H. E., & Somford, D. M. (2020). Is There Still a Need for Repeated Systematic Biopsies in Patients with Previous Negative Biopsies in the Era of Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies of the Prostate?. *European urology oncology*, *3*(2), 216–223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239236/>
65. Zattoni, F., Fasulo, V., Kasivisvanathan, V., Kesch, C., Marra, G., Martini, A., Falagario, U., Soeterik, T., van den Bergh, R., Rajwa, P., Gandaglia, G., & EAU-YAU Prostate Cancer Working Party (PCa-WP) (2024). Enhancing Prostate Cancer Detection Accuracy in Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsy: Optimizing the Number of Cores Taken. *European urology open science*, *66*, 16–25.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39027654/>
66. Burk, K. S., Naik, S., Lacson, R., Tuncali, K., Lee, L. K., Tempany, C., Cole, A. P., Trinh, Q. D., Kibel, A. S., & Khorasani, R. (2023). MRI-Targeted, Systematic, or Combined

- Biopsy for Detecting Clinically Significant Prostate Cancer. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 20(7), 687–695.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37315913/#:~:text=Prostate%20cancer%20was%20diagnosed%20in,biopsy%20and%20mpMRI%20improvement%2C%20respectively.>
67. Kanagarajah, A., Hogan, D., Yao, H. H., Dundee, P., & O'Connell, H. E. (2023). A systematic review on the outcomes of local anaesthetic transperineal prostate biopsy. *BJU international*, 131(4), 408–423.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36177521/>
68. Ploussard, G., Barret, E., Fiard, G., Lenfant, L., Malavaud, B., Giannarini, G., Almeras, C., Aziza, R., Renard-Penna, R., Descotes, J. L., Rozet, F., Beauval, J. B., Salin, A., & Rouprêt, M. (2024). Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies for Prostate Cancer Diagnosis: Final Results of the Randomized PERFECT trial (CCAFU-PR1). *European urology oncology*, 7(5), 1080–1087.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38403523/>
69. Xiang, J., Yan, H., Li, J., Wang, X., Chen, H., & Zheng, X. (2019). Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgical oncology*, 17(1), 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30760274/>
70. Castellani, D., Pirola, G. M., Law, Y. X. T., Gubbiotti, M., Giulioni, C., Scarcella, S., Wroclawski, M. L., Chan, E., Chiu, P. K., Teoh, J. Y., Gauhar, V., & Rubilotta, E. (2022). Infection Rate after Transperineal Prostate Biopsy with and without Prophylactic Antibiotics: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *The Journal of urology*, 207(1), 25–34.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34555932/>
71. Spigelman, S. S., McNeal, J. E., Freiha, F. S., & Stamey, T. A. (1986). Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *The Journal of urology*, 136(6), 1228–1230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3773095/>
72. Dell'atti L. (2014). Role of transrectal ultrasound in the diagnosis of extracapsular prostate cancer. *Journal of ultrasound*, 17(1), 47–51.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3945199/>
73. Panzone, J., Byler, T., Bratslavsky, G., & Goldberg, H. (2022). Transrectal Ultrasound in Prostate Cancer: Current Utilization, Integration with mpMRI, HIFU and Other Emerging Applications. *Cancer management and research*, 14, 1209–1228.

- <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8957299/#:~:text=Emerging%20techniques%20warrant%20an%20investigation,for%20salvage%20and%20repeat%20therapy>.
74. Patel, H. D., Okabe, Y., Rac, G., Pahouja, G., Desai, S., Shea, S. M., Gorbonos, A., Quek, M. L., Flanigan, R. C., Goldberg, A., & Gupta, G. N. (2023). MRI versus non-MRI diagnostic pathways before radical prostatectomy: Impact on nerve-sparing, positive surgical margins, and biochemical recurrence. *Urologic oncology*, *41*(2), 104.e19–104.e27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36372633/>
75. Lebastchi, A. H., Gupta, N., DiBianco, J. M., Piert, M., Davenport, M. S., Ahdoot, M. A., Gurram, S., Bloom, J. B., Gomella, P. T., Mehralivand, S., Turkbey, B., Pinto, P. A., & George, A. K. (2020). Comparison of cross-sectional imaging techniques for the detection of prostate cancer lymph node metastasis: a critical review. *Translational andrology and urology*, *9*(3), 1415–1427. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32676426/>
76. Van Nieuwenhove, S., Van Damme, J., Padhani, A. R., Vandecaveye, V., Tombal, B., Wuts, J., Pasoglou, V., & Lecouvet, F. E. (2022). Whole-body magnetic resonance imaging for prostate cancer assessment: Current status and future directions. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, *55*(3), 653–680. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33382151/>
77. Briganti, A., Abdollah, F., Nini, A., Suardi, N., Gallina, A., Capitanio, U., Bianchi, M., Tutolo, M., Passoni, N. M., Salonia, A., Colombo, R., Freschi, M., Rigatti, P., & Montorsi, F. (2012). Performance characteristics of computed tomography in detecting lymph node metastases in contemporary patients with prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. *European urology*, *61*(6), 1132–1138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099610/>
78. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2.2016. 2016 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1459>
79. Kuwert, T., Schillaci, O. SPECT/CT: yesterday, today, tomorrow. *Clin Transl Imaging* **2**, 443–444 (2014). <https://link.springer.com/article/10.1007/s40336-014-0088-5#citeas>
80. Fossati, N., Willemse, P. M., Van den Broeck, T., van den Bergh, R. C. N., Yuan, C. Y., Briers, E., Bellmunt, J., Bolla, M., Cornford, P., De Santis, M., MacPepple, E., Henry, A. M., Mason, M. D., Matveev, V. B., van der Poel, H. G., van der Kwast, T. H., Rouvière, O., Schoots, I. G., Wiegel, T., Lam, T. B., ... Joniau, S. (2017). The Benefits and Harms of

Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *European urology*, 72(1), 84–109.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126351/>

81. van der Poel, H. G., Wit, E. M., Acar, C., van den Berg, N. S., van Leeuwen, F. W. B., Valdes Olmos, R. A., Winter, A., Wawroschek, F., Liedberg, F., MacLennan, S., Lam, T., & Sentinel Node Prostate Cancer Consensus Panel Group members (2017). Sentinel node biopsy for prostate cancer: report from a consensus panel meeting. *BJU international*, 120(2), 204–211.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188689/>

82. de Pablos-Rodríguez, P., Claps, F., Rebez, G., Vidal Crespo, N., Gómez-Ferrer, Á., Mascarós, J. M., Collado Serra, A., Caltrava Fons, A., Rubio-Briones, J., Casanova Ramon Borja, J., & Ramírez Backhaus, M. (2023). Personalised indocyanine-guided lymphadenectomy for prostate cancer: a randomised clinical trial. *BJU international*, 132(5), 591–599.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37410659/>

83. Lannes, F., Baboudjian, M., Ruffion, A., Rouy, M., Giammarile, F., Rousseau, T., Kraeber-Bodéré, F., Rousseau, C., Rusu, D., Colombié, M., Brenot-Rossi, I., Rossi, D., Mottet, N., & Bastide, C. (2023). Radioisotope-guided Lymphadenectomy for Pelvic Lymph Node Staging in Patients With Intermediate- and High-risk Prostate Cancer (The Prospective SENTINELLE Study). *The Journal of urology*, 209(2), 364–373.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36331157/#:~:text=The%20median%20number%20of%20nodes,high%2Drisk%20localized%20prostate%20cancer.>

84. Berrens, A. C., Knipper, S., Marra, G., van Leeuwen, P. J., van der Mierden, S., Donswijk, M. L., Maurer, T., van Leeuwen, F. W. B., & van der Poel, H. G. (2023). State of the Art in Prostate-specific Membrane Antigen-targeted Surgery-A Systematic Review. *European urology open science*, 54, 43–55.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37361200/>

85. Briganti, A., Larcher, A., Abdollah, F., Capitanio, U., Gallina, A., Suardi, N., Bianchi, M., Sun, M., Freschi, M., Salonia, A., Karakiewicz, P. I., Rigatti, P., & Montorsi, F. (2012). Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *European urology*, 61(3), 480–487.

- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078338/#:~:text=The%20nomogram's%20findings%20include:%20*%20**LNI%20was,%20The%20lack%20of%20an%20external%20validation
86. Gandaglia, G., Fossati, N., Zaffuto, E., Bandini, M., Dell'Oglio, P., Bravi, C. A., Fallara, G., Pellegrino, F., Nocera, L., Karakiewicz, P. I., Tian, Z., Freschi, M., Montironi, R., Montorsi, F., & Briganti, A. (2017). Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *European urology*, 72(4), 632–640.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412062/>
 87. Hogg, P., & Testanera, G. (Eds.). (2010). *Principles and practice of PET/CT: Part 1. A technologist's guide*. European Association of Nuclear Medicine.
<https://eanm.org/publications/other-publications/technologists-guide/>
 88. Bailey, D. L., Townsend, D. W., Valk, P. E., & Maisey, M. N. *Positron Emission Tomography - Basic Sciences*. Springer.
 89. Johns Hopkins Medicine. (n.d.). *Positron Emission Tomography (PET)*. Johns Hopkins University.
<https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/positron-emission-tomography-pet#:~:text=The%20radionuclide%20is%20administered%20into,of%20organ%20or%20tissue%20function.>
 90. Lynch, T. B. (2008), *PET-TC nella pratica clinica* (G. Lucignani, Ed.), Springer-Verlag Italia.
 91. Shukla, A. K., & Kumar, U. (2006). Positron emission tomography: An overview. *Journal of medical physics*, 31(1), 13–21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21206635/>
 92. European Association of Nuclear Medicine. (2021). *Advances in PET-CT Imaging - EANM Technologists' Guide*. EANM.
<https://eanm.org/publications/other-publications/technologists-guide/>
 93. Rong, J., Haider, A., Jeppesen, T.E. *et al.* Radiochemistry for positron emission tomography. *Nat Commun* 14, 3257 (2023).
<https://www.nature.com/articles/s41467-023-36377-4>
 94. Hevesy G. (1923). The Absorption and Translocation of Lead by Plants: A Contribution to the Application of the Method of Radioactive Indicators in the Investigation of the Change of Substance in Plants. *The Biochemical journal*, 17(4-5), 439–445.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16743235/>
95. Hoberück, S., Zöphel, K., Pomper, M.G., Rowe, S. P., & Gafita, A. (2023). One Hundred Years of the Tracer Principle. *Journal of Nuclear Medicine*, 64(12) 1998-2000.
<https://jnm.snmjournals.org/content/64/12/1998#ref-1>
96. Tateishi, U., Morita, S., Taguri, M., Shizukuishi, K., Minamimoto, R., Kawaguchi, M., Murano, T., Terauchi, T., Inoue, T., & Kim, E. E. (2010). A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Annals of nuclear medicine*, 24(7), 523–531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20559896/>
97. Pernthaler, B., Kulnik, R., Gstettner, C., Salamon, S., Aigner, R. M., & Kvaternik, H. (2019). A Prospective Head-to-Head Comparison of 18F-Fluciclovine With 68Ga-PSMA-11 in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer in PET/CT. *Clinical nuclear medicine*, 44(10), e566–e573.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31283605/>
98. Hofman, M. S., Lawrentschuk, N., Francis, R. J., Tang, C., Vela, I., Thomas, P., Rutherford, N., Martin, J. M., Frydenberg, M., Shakher, R., Wong, L. M., Taubman, K., Ting Lee, S., Hsiao, E., Roach, P., Nottage, M., Kirkwood, I., Hayne, D., Link, E., Marusic, P., ... proPSMA Study Group Collaborators (2020). Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet (London, England)*, 395(10231), 1208–1216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209449/>
99. Evangelista, L., Zattoni, F., Burei, M., Bertin, D., Borsatti, E., Baresic, T., Farsad, M., Trenti, E., Bartolomei, M., Panareo, S., Urso, L., Trifirò, G., Brugola, E., Chierichetti, F., Donner, D., Setti, L., Gallan, M., Del Bianco, P., Magni, G., De Salvo, G. L., ... Study Group Coinvestigators (2024). A Prospective Randomized Multicenter Study on the Impact of [¹⁸F]F-Choline PET/CT Versus Conventional Imaging for Staging Intermediate- to High-Risk Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 65(7), 1013–1020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38844361/>
100. Trabulsi, E. J., Rumble, R. B., Jadvar, H., Hope, T., Pomper, M., Turkbey, B., Rosenkrantz, A. B., Verma, S., Margolis, D. J., Froemming, A., Oto, A., Purysko, A., Milowsky, M. I., Schlemmer, H. P., Eiber, M., Morris, M. J., Choyke, P. L., Padhani, A., Oldan, J., Fanti, S., ... Vargas, H. A. (2020). Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer:

ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(17), 1963–1996.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31940221/>

101. Ceci, F., Castellucci, P., & Fanti, S. (2019). Current application and future perspectives of prostate specific membrane antigen PET imaging in prostate cancer. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of...*, 63(1), 7–18.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29521482/>

102. Wu, H., Xu, T., Wang, X., Yu, Y. B., Fan, Z. Y., Li, D. X., Luo, L., Yang, X. C., Jiao, W., & Niu, H. T. (2020). Diagnostic Performance of ⁶⁸Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *The world journal of men's health*, 38(2), 208–219.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31081294/>

103. Meijer, D., van Leeuwen, P. J., Roberts, M. J., Siriwardana, A. R., Morton, A., Yaxley, J. W., Samaratunga, H., Emmett, L., van de Ven, P. M., van der Poel, H. G., Donswijk, M. L., Boellaard, T. N., Schoots, I. G., Oprea-Lager, D. E., Coughlin, G. D., & Vis, A. N. (2021). External Validation and Addition of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography to the Most Frequently Used Nomograms for the Prediction of Pelvic Lymph-node Metastases: an International Multicenter Study. *European urology*, 80(2), 234–242.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34024652/>

104. Bauckneht, M., Checcucci, E., Lanfranchi, F., Cisero, E., Rizzo, A., Scuderi, S., Barletta, F., Robesti, D., Amparore, D., Sterrantino, A., Ortenzi, M., DE Cillis, S., DE Luca, S., Rescigno, P., Signori, A., Pau, V., Sambuceti, G., Terrone, C., Chiti, A., Briganti, A., ... Porpiglia, F. (2025). The added value of PSMA PET to nomograms in identifying optimal candidates for extended pelvic lymph node dissection in intermediate-risk prostate cancer patients. *Minerva urology and nephrology*, 77(5), 639–646.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41128032/>

105. Hofman, M. S., Lawrentschuk, N., Francis, R. J., Tang, C., Vela, I., Thomas, P., Rutherford, N., Martin, J. M., Frydenberg, M., Shakher, R., Wong, L. M., Taubman, K., Ting Lee, S., Hsiao, E., Roach, P., Nottage, M., Kirkwood, I., Hayne, D., Link, E., Marusic,

- P., ... proPSMA Study Group Collaborators (2020). Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet (London, England)*, 395(10231), 1208–1216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209449/>
106. Djaïleb, L., Armstrong, W. R., Thompson, D., Gafita, A., Farolfi, A., Rajagopal, A., Grogan, T. R., Nguyen, K., Benz, M. R., Hotta, M., Barbato, F., Ceci, F., Schwarzenböck, S. M., Unterrainer, M., Zacho, H. D., Juarez, R., Cooperberg, M., Carroll, P., Washington, S., Reiter, R. E., ... Calais, J. (2023). Presurgical ⁶⁸Ga-PSMA-11 Positron Emission Tomography for Biochemical Recurrence Risk Assessment: A Follow-up Analysis of a Multicenter Prospective Phase 3 Imaging Trial. *European urology*, 84(6), 588–596.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37482512/>
107. Treglia, G., Pereira Mestre, R., Ferrari, M., Bosetti, D. G., Pascale, M., Oikonomou, E., De Dosso, S., Jermini, F., Prior, J. O., Roggero, E., & Giovanella, L. (2019). Radiolabelled choline versus PSMA PET/CT in prostate cancer restaging: a meta-analysis. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 9(2), 127–139.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6526363/>
108. Calais, J., Czernin, J., Cao, M., Kishan, A. U., Hegde, J. V., Shaverdian, N., Sandler, K., Chu, F. I., King, C. R., Steinberg, M. L., Rauscher, I., Schmidt-Hegemann, N. S., Poeppel, T., Hetkamp, P., Ceci, F., Herrmann, K., Fendler, W. P., Eiber, M., & Nickols, N. G. (2018). ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT Mapping of Prostate Cancer Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy in 270 Patients with a PSA Level of Less Than 1.0 ng/mL: Impact on Salvage Radiotherapy Planning. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 59(2), 230–237.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29123013/>
109. Emmett, L., Crumbaker, M., Ho, B., Willowson, K., Eu, P., Ratnayake, L., Epstein, R., Blanksby, A., Horvath, L., Guminski, A., Mahon, K., Gedye, C., Yin, C., Stricker, P., & Joshua, A. M. (2019). Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clinical genitourinary cancer*, 17(1), 15–22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30425003/>
110. Hofman, M. S., Violet, J., Hicks, R. J., Ferdinandus, J., Thang, S. P., Akhurst, T., Irvani, A., Kong, G., Ravi Kumar, A., Murphy, D. G., Eu, P., Jackson, P., Scalzo, M., Williams, S.

- G., & Sandhu, S. (2018). [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet. Oncology*, *19*(6), 825–833.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752180/>
- 111.Liu, D., Lehmann, H. P., Frick, K. D., & Carter, H. B. (2012). Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis. *The Journal of urology*, *187*(4), 1241–1246.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22335873/>
- 112.Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Garmo, H., Rider, J. R., Taari, K., Busch, C., Nordling, S., Häggman, M., Andersson, S. O., Spångberg, A., Andrén, O., Palmgren, J., Steineck, G., Adami, H. O., & Johansson, J. E. (2014). Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine*, *370*(10), 932–942.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24597866/>
- 113.Kupelian, P. A., Elshaikh, M., Reddy, C. A., Zippe, C., & Klein, E. A. (2002). Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *20*(16), 3376–3385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12177097/>
- 114.Boyle, H. J., Alibhai, S., Decoster, L., Efstathiou, E., Fizazi, K., Mottet, N., Oudard, S., Payne, H., Prentice, M., Puts, M., Aapro, M., & Droz, J. P. (2019). Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, *116*, 116–136.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195356/>
- 115.Bellera, C. A., Rainfray, M., Mathoulin-Pélissier, S., Mertens, C., Delva, F., Fonck, M., & Soubeyran, P. L. (2012). Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, *23*(8), 2166–2172.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22250183/>
- 116.Soubeyran, P., Bellera, C., Goyard, J., Heitz, D., Curé, H., Rousselot, H., Albrand, G., Servent, V., Jean, O. S., van Praagh, I., Kurtz, J. E., Périn, S., Verhaeghe, J. L., Terret, C., Desauw, C., Girre, V., Mertens, C., Mathoulin-Pélissier, S., & Rainfray, M. (2014).

- Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PloS one*, 9(12), e115060.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503576/>
117. Lam, T. B. L., MacLennan, S., Willemse, P. M., Mason, M. D., Plass, K., Shepherd, R., Baanders, R., Bangma, C. H., Bjartell, A., Bossi, A., Briers, E., Briganti, A., Buddingh, K. T., Catto, J. W. F., Colecchia, M., Cox, B. W., Cumberbatch, M. G., Davies, J., Davis, N. F., De Santis, M., ... Mottet, N. (2019). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *European urology*, 76(6), 790–813.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587989/>
118. Willemse, P. M., Davis, N. F., Grivas, N., Zattoni, F., Lardas, M., Briers, E., Cumberbatch, M. G., De Santis, M., Dell'Oglio, P., Donaldson, J. F., Fossati, N., Gandaglia, G., Gillessen, S., Grummet, J. P., Henry, A. M., Liew, M., MacLennan, S., Mason, M. D., Moris, L., Plass, K., ... Lam, T. B. L. (2022). Systematic Review of Active Surveillance for Clinically Localised Prostate Cancer to Develop Recommendations Regarding Inclusion of Intermediate-risk Disease, Biopsy Characteristics at Inclusion and Monitoring, and Surveillance Repeat Biopsy Strategy. *European urology*, 81(4), 337–346.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34980492/>
119. Hamdy, F. C., Donovan, J. L., Lane, J. A., Mason, M., Metcalfe, C., Holding, P., Davis, M., Peters, T. J., Turner, E. L., Martin, R. M., Oxley, J., Robinson, M., Staffurth, J., Walsh, E., Bollina, P., Catto, J., Doble, A., Doherty, A., Gillatt, D., Kockelbergh, R., ... ProtecT Study Group (2016). 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*, 375(15), 1415–1424.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626136/>
120. Leyh-Bannurah, S. R., Liakos, N., Oelke, M., Wagner, C., Schuette, A., Fangmeyer, B., Zinke, J., Wasiri, D., Mendrek, M., & Witt, J. H. (2021). Perioperative and Postoperative Outcomes of Robot-Assisted Radical Prostatectomy in Prostate Cancer Patients with Prior Transurethral Subvesical Deobstruction: Results of a High-Volume Center. *The Journal of urology*, 206(2), 308–318.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33904761/>
121. Gershman, B., Psutka, S. P., McGovern, F. J., Dahl, D. M., Tabatabaei, S., Gettman, M. T., Frank, I., Carlson, R. E., Rangel, L. J., Barry, M. J., Blute, M. L., & Karnes, R. J. (2016). Patient-reported Functional Outcomes Following Open, Laparoscopic, and Robotic

Assisted Radical Prostatectomy Performed by High-volume Surgeons at High-volume Hospitals. *European urology focus*, 2(2), 172–179.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723533/>

122. van Dijk-de Haan, M. C., Boellaard, T. N., Tissier, R., Heijmink, S. W. T. P. J., van Leeuwen, P. J., van der Poel, H. G., & Schoots, I. G. (2022). Value of Different Magnetic Resonance Imaging-based Measurements of Anatomical Structures on Preoperative Prostate Imaging in Predicting Urinary Continence After Radical Prostatectomy in Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology focus*, 8(5), 1211–1225.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35181284/>

123. Berrondo, C., Feng, C., Kukreja, J. B., Messing, E. M., & Joseph, J. V. (2019). Antibiotic prophylaxis at the time of catheter removal after radical prostatectomy: A prospective randomized clinical trial. *Urologic oncology*, 37(3), 181.e7–181.e14.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558984/>

124. Wenzel, M., Burdenski, K., Tselis, N., Rödel, C., Brandts, C., Ahrens, M., Koellermann, J., Graefen, M., Humke, C., Siech, C., Hoeh, B., Banek, S., Chun, F. K. H., & Mandel, P. (2025). Radical Prostatectomy Versus Radiotherapy for Prostate Cancer: Stage-, Age-, and Frailty-Specific Cancer-Control Outcomes of 2600 Patients. *Deutsches Arzteblatt international*, 122(18), 495–500.

[https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12599177/#:~:text=The%20findings%20of%20this%20real,outcomes%20\(3%2C%204\).](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12599177/#:~:text=The%20findings%20of%20this%20real,outcomes%20(3%2C%204).)

125. Hekman, L., Barrett, A., Ross, D., Palaganas, E., Giridhar, P., Elumalai, T., V, P., Block, A. M., Welsh, J. S., Harkenrider, M. M., Saini, S., Roy, S., Farooq, A., Gupta, G., Hsieh, C. E., Venkatesulu, B., & Solanki, A. A. (2024). A Systematic Review of Clinical Trials Comparing Radiation Therapy Versus Radical Prostatectomy in Prostate Cancer. *Clinical genitourinary cancer*, 22(5), 102157.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39084158/#:~:text=OR%20for%20OS%20was%201.00,in%20stools%20and%20fecal%20leakage.>

126. Widmark, A., Gunnlaugsson, A., Beckman, L., Thellenberg-Karlsson, C., Hoyer, M., Lagerlund, M., Kindblom, J., Ginman, C., Johansson, B., Björnlinger, K., Seke, M., Agrup, M., Fransson, P., Tavelin, B., Norman, D., Zackrisson, B., Anderson, H., Kjellén, E., Franzén, L., & Nilsson, P. (2019). Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC

randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 394(10196), 385–395.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227373/>

127. de Crevoisier, R., Bayar, M. A., Pommier, P., Muracciole, X., Pène, F., Dudouet, P., Latorzeff, I., Beckendorf, V., Bachaud, J. M., Laplanche, A., Supiot, S., Chauvet, B., Nguyen, T. D., Bossi, A., Créhange, G., & Lagrange, J. L. (2018). Daily Versus Weekly Prostate Cancer Image Guided Radiation Therapy: Phase 3 Multicenter Randomized Trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 102(5), 1420–1429.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30071296/>

128. Crook, J. M., Gomez-Iturriaga, A., Wallace, K., Ma, C., Fung, S., Alibhai, S., Jewett, M., & Fleshner, N. (2011). Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(4), 362–368.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149658/>

129. Kishan, A. U., Sun, Y., Hartman, H., Pisansky, T. M., Bolla, M., Neven, A., Steigler, A., Denham, J. W., Feng, F. Y., Zapatero, A., Armstrong, J. G., Nabid, A., Carrier, N., Souhami, L., Dunne, M. T., Efstathiou, J. A., Sandler, H. M., Guerrero, A., Joseph, D., Maingon, P., ... MARCAP Consortium group (2022). Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet. Oncology*, 23(2), 304–316.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35051385/>

130. Sartor, O., Karrison, T. G., Sandler, H. M., Gomella, L. G., Amin, M. B., Purdy, J., Michalski, J. M., Garzotto, M. G., Pervez, N., Balogh, A. G., Rodrigues, G. B., Souhami, L., Reaume, M. N., Williams, S. G., Hannan, R., Jones, C. U., Horwitz, E. M., Rodgers, J. P., Feng, F. Y., & Rosenthal, S. A. (2023). Androgen Deprivation and Radiotherapy with or Without Docetaxel for Localized High-risk Prostate Cancer: Long-term Follow-up from the Randomized NRG Oncology RTOG 0521 Trial. *European urology*, 84(2), 156–163.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37179241/>

131. Attard, G., Murphy, L., Clarke, N. W., Cross, W., Jones, R. J., Parker, C. C., Gillissen, S., Cook, A., Brawley, C., Amos, C. L., Atako, N., Pugh, C., Buckner, M., Chowdhury, S., Malik, Z., Russell, J. M., Gilson, C., Rush, H., Bowen, J., Lydon, A., ... Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators (2022). Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two

- randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet (London, England)*, 399(10323), 447–460.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34953525/>
132. McLeod, D. G., Iversen, P., See, W. A., Morris, T., Armstrong, J., Wirth, M. P., & Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group (2006). Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU international*, 97(2), 247–254
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16430622/>
133. Daly, T., Hickey, B. E., Lehman, M., Francis, D. P., & See, A. M. (2011). Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2011(12), CD007234.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22161411/>
134. Cookson, M. S., Aus, G., Burnett, A. L., Canby-Hagino, E. D., D'Amico, A. V., Dmochowski, R. R., Eton, D. T., Forman, J. D., Goldenberg, S. L., Hernandez, J., Higano, C. S., Kraus, S. R., Moul, J. W., Tangen, C., Thrasher, J. B., & Thompson, I. (2007). Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *The Journal of urology*, 177(2), 540–545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17222629/>
135. Roach, M., 3rd, Hanks, G., Thames, H., Jr, Schellhammer, P., Shipley, W. U., Sokol, G. H., & Sandler, H. (2006). Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 65(4), 965–974.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16798415/>
136. Paller, C. J., & Antonarakis, E. S. (2013). Management of biochemically recurrent prostate cancer after local therapy: evolving standards of care and new directions. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*, 11(1), 14–23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23416859/>
137. Ma, W., Mao, J., Yang, J., Wang, T., & Zhao, Z. H. (2022). Comparing the diagnostic performance of radiotracers in prostate cancer biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *European radiology*, 32(11), 7374–7385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35486169/>

138. Montgomery, R. B., Mostaghel, E. A., Vessella, R., Hess, D. L., Kalthorn, T. F., Higano, C. S., True, L. D., & Nelson, P. S. (2008). Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer research*, *68*(11), 4447–4454.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2536685/>
139. Oudard, S., Hadaschik, B., Saad, F., Cella, D., Basch, E., Graff, J. N., Uemura, H., Dibaj, S., Li, S., Brookman-May, S. D., De Porre, P., Bevans, K. B., Trudeau, J. J., Small, E. J., & Smith, M. R. (2022). Health-related Quality of Life at the SPARTAN Final Analysis of Apalutamide for Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy. *European urology focus*, *8*(4), 958–967.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34479838/>
140. Tombal, B., Saad, F., Penson, D., Hussain, M., Sternberg, C. N., Morlock, R., Ramaswamy, K., Ivanescu, C., & Attard, G. (2019). Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, *20*(4), 556–569.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770294/>
141. Smith, M. R., Shore, N., Tammela, T. L., Ulys, A., Vjaters, E., Polyakov, S., Jievaltas, M., Luz, M., Alekseev, B., Kuss, I., Le Berre, M. A., Mohamed, A. F., Odom, D., Bartsch, J., Snapir, A., Sarapohja, T., & Fizazi, K. (2021). Darolutamide and health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: An analysis of the phase III ARAMIS trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, *154*, 138–146.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34273811/>
142. Lv, M., Zhang, X., Shen, Y., Wang, F., Yang, J., Wang, B., Chen, Z., Li, P., Zhang, X., Li, S., & Yang, J. (2017). Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine*, *96*(17), e6799
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28445321/>
143. Shekar, S., Crumbaker, M., Joshua, A., Yam, A., Stricker, P., Yuen, C., Ende, D., Namdarian, B., Thompson, J., Kooner, R., O'Neill, G., Mo, J., Sim, H. W., Hruby, G., Kasraei, F., Ho, A., & De Leon, J. (2025). Real-world clinical outcomes of oligometastatic prostate cancer using SBRT: An Australian experience. *BJUI compass*, *6*(10), e70055.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41040504/#:~:text=Subjects%20and%20methods:%20His%20retrospective,m;%20TTNI%20was%2028.8%20m.>

144. Ost, P., Reynders, D., Decaestecker, K., Fonteyne, V., Lumen, N., De Bruycker, A., Lambert, B., Delrue, L., Bultijnck, R., Claeys, T., Goetghebeur, E., Villeirs, G., De Man, K., Ameye, F., Billiet, I., Joniau, S., Vanhaverbeke, F., & De Meerleer, G. (2018). Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(5), 446–453.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29240541/>
145. Phillips, R., Shi, W. Y., Deek, M., Radwan, N., Lim, S. J., Antonarakis, E. S., Rowe, S. P., Ross, A. E., Gorin, M. A., Deville, C., Greco, S. C., Wang, H., Denmeade, S. R., Paller, C. J., Dipasquale, S., DeWeese, T. L., Song, D. Y., Wang, H., Carducci, M. A., Pienta, K. J., ... Tran, P. T. (2020). Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 6(5), 650–659.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215577/>
146. Mayo Clinic. (2024, 15 novembre). *Stereotactic body radiotherapy*.
<https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/sbrt/about/pac-20594857#:~:text=Types%20of%20stereotactic%20body%20radiotherapy,that%20have%20had%20radiation%20before.>
147. ARTOI. (s.d.). *Cyberknife*.
<https://www.artoi.it/cyberknife/>
148. Borowicz, D. M., Skrobała, A., Kruszyna-Mochalska, M., & Malicki, J. (2022). Does CyberKnife improve dose distribution versus IMRT and VMAT on a linear accelerator in low-risk prostate cancer? *Radiology and oncology*, 56(2), 259–266.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35344646/>
149. Pasquier, D., Martinage, G., Janoray, G., Rojas, D. P., Zerini, D., Goupy, F., De Crevoisier, R., Bogart, E., Calais, G., Toledano, A., Chauveinc, L., Scher, N., Bondiau, P. Y., Hannoun-Levi, J. M., Silva, M., Meyer, E., Nickers, P., Lacornerie, T., Jerezek-Fossa, B. A., & Lartigau, E. (2019). Salvage Stereotactic Body Radiation Therapy for Local Prostate Cancer Recurrence After Radiation Therapy: A Retrospective Multicenter Study of the GETUG. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 105(4), 727–734.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31344433/>
150. Fuller, D., Wurzer, J., Shirazi, R., Bridge, S., Law, J., Crabtree, T., & Mardirossian, G. (2020). Retreatment for Local Recurrence of Prostatic Carcinoma After Prior Therapeutic

- Irradiation: Efficacy and Toxicity of HDR-Like SBRT. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 106(2), 291–299.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629838/>
151. Bergamin, S., Eade, T., Kneebone, A., Booth, J., Hsiao, E., Schembri, G. P., Szymura, K., Le, A., Kwong, C., Brown, C., Hunter, J., & Hruby, G. (2020). Interim Results of a Prospective Prostate-Specific Membrane Antigen-Directed Focal Stereotactic Reirradiation Trial for Locally Recurrent Prostate Cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 108(5), 1172–1178.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32659332/>
152. Bauckneht, M., Lanfranchi, F., Albano, D., Triggiani, L., Linguanti, F., Urso, L., Mazzola, R., Rizzo, A., D'Angelo, E., Dondi, F., Mataj, E., Pedersoli, G., Abenavoli, E. M., Vaggelli, L., Detti, B., Ortolan, N., Malorgio, A., Guarneri, A., Garrou, F., Fiorini, M., ... Belgioia, L. (2024). Diverse Imaging Methods May Influence Long-Term Oncologic Outcomes in Oligorecurrent Prostate Cancer Patients Treated with Metastasis-Directed Therapy (the PRECISE-MDT Study). *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 65(8), 1202–1209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38906557/>
153. Deek, M. P., Van der Eecken, K., Sutura, P., Deek, R. A., Fonteyne, V., Mendes, A. A., Decaestecker, K., Kiess, A. P., Lumen, N., Phillips, R., De Bruycker, A., Mishra, M., Rana, Z., Molitoris, J., Lambert, B., Delrue, L., Wang, H., Lowe, K., Verbeke, S., Van Dorpe, J., ... Tran, P. T. (2022). Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(29), 3377–3382.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36001857/>
154. Schmidt Hegemann, N. S., Rogowski, P., Eze, C., Schäfer, C., Stief, C., Lang, S., Spohn, S., Steffens, R., Li, M., Gratzke, C., Schultze-Seemann, W., Ilhan, H., Fendler, W. P., Bartenstein, P., Ganswindt, U., Buchner, A., Grosu, A. L., Belka, C., Meyer, P. T., Kirste, S., ... Zamboglou, C. (2020). Outcome After 68Ga-PSMA-11 versus Choline PET-Based Salvage Radiotherapy in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis. *Cancers*, 12(11), 3395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33207785/>
155. Deijen, C. L., Vrijenhoek, G. L., Schaake, E. E., Vogel, W. V., Moonen, L. M. F., Pos, F. J., van der Poel, H. G., & Borst, G. R. (2021). PSMA-11-PET/CT versus choline-PET/CT

to guide stereotactic ablative radiotherapy for androgen deprivation therapy deferral in patients with oligometastatic prostate cancer. *Clinical and translational radiation oncology*, 30, 1–6.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34278008/>

156. Mazzola, R., Francolini, G., Triggiani, L., Napoli, G., Cuccia, F., Nicosia, L., Livi, L., Magrini, S. M., Salgarello, M., & Alongi, F. (2021). Metastasis-directed Therapy (SBRT) Guided by PET-CT ¹⁸F-CHOLINE Versus PET-CT ⁶⁸Ga-PSMA in Castration-sensitive Oligorecurrent Prostate Cancer: A Comparative Analysis of Effectiveness. *Clinical genitourinary cancer*, 19(3), 230–236.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32863189/>

157. Lanfranchi, F., Belgioia, L., Marcenaro, M., Zanardi, E., Timon, G., Riondato, M., Giasotto, V., Zawaideh, J. P., Tomasello, L., Mantica, G., Piol, N., Borghesi, M., Traverso, P., Satragno, C., Panarello, D., Scaffidi, C., Romagnoli, A., Rebuzzi, S. E., Coco, A., Spina, B., ... Bauckneht, M. (2023). Oligometastatic Prostate Cancer Treated with Metastasis-Directed Therapy Guided by Positron Emission Tomography: Does the Tracer Matter? *Cancers*, 15(1), 323.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36612319/>

158. Metz, R., Rauscher, A., Vaugier, L., Supiot, S., Drouet, F., Campion, L., & Rousseau, C. (2023). Comparison of Hormone-Sensitive Oligorecurrent Prostate Cancer Patients Based on Routine Use of Choline and/or PSMA PET/CT to Guide Metastasis-Directed Therapy. *Cancers*, 15(6), 1898.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36980784/>

159. European Association of Urology. Prostate Cancer Guidelines.

<https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>. Updated April 2024. Accessed May 1, 2024.

160. Fendler, W. P., Eiber, M., Beheshti, M., Bomanji, J., Calais, J., Ceci, F., Cho, S. Y., Fanti, S., Giesel, F. L., Goffin, K., Haberkorn, U., Jacene, H., Koo, P. J., Kopka, K., Krause, B. J., Lindenberg, L., Marcus, C., Mottaghy, F. M., Oprea-Lager, D. E., Osborne, J. R., ... Herrmann, K. (2023). PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 50(5), 1466–1486.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36604326/>

161. Zilli, T., Achard, V., Dal Pra, A., Schmidt-Hegemann, N., Jereczek-Fossa, B. A., Lancia, A., Ingrosso, G., Alongi, F., Aluwini, S., Arcangeli, S., Blanchard, P., Conde Moreno, A., Couñago, F., Créhange, G., Dirix, P., Gomez Iturriaga, A., Guckenberger, M., Pasquier, D.,

- Sargos, P., Scorsetti, M., ... Belka, C. (2022). Recommendations for radiation therapy in oligometastatic prostate cancer: An ESTRO-ACROP Delphi consensus. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 176, 199–207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36228761/>
162. Zhou, J., Gou, Z., Wu, R., Yuan, Y., Yu, G., & Zhao, Y. (2019). Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal radiology*, 48(12), 1915–1924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31127357/>
163. Wang, R., Shen, G., Huang, M., & Tian, R. (2021). The Diagnostic Role of ¹⁸F-Choline, ¹⁸F-Fluciclovine and ¹⁸F-PSMA PET/CT in the Detection of Prostate Cancer With Biochemical Recurrence: A Meta-Analysis. *Frontiers in oncology*, 11, 684629.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34222008/>
164. Olivier, P., Giraudet, A. L., Skanjeti, A., Merlin, C., Weinmann, P., Rudolph, I., Hoepfing, A., & Gauthé, M. (2023). Phase III Study of ¹⁸F-PSMA-1007 Versus ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT for Localization of Prostate Cancer Biochemical Recurrence: A Prospective, Randomized, Crossover Multicenter Study. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 64(4), 579–585.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36418170/>
165. Evangelista, L., Maurer, T., van der Poel, H., Alongi, F., Kunikowska, J., Laudicella, R., Fanti, S., & Hofman, M. S. (2022). [⁶⁸Ga]Ga-PSMA Versus [¹⁸F]PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Staging of Primary and Recurrent Prostate Cancer. A Systematic Review of the Literature. *European urology oncology*, 5(3), 273–282.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35367165/>
166. Rizzo, A., Morbelli, S., Albano, D., Fornarini, G., Cioffi, M., Laudicella, R., Dondi, F., Grimaldi, S., Bertagna, F., Racca, M., Treglia, G., & Bauckneht, M. (2024). The Homunculus of unspecific bone uptakes associated with PSMA-targeted tracers: a systematic review-based definition. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 51(12), 3753–3764.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38884773/>
167. Rauscher, I., Krönke, M., König, M., Gafita, A., Maurer, T., Horn, T., Schiller, K., Weber, W., & Eiber, M. (2020). Matched-Pair Comparison of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT and ¹⁸F-

PSMA-1007 PET/CT: Frequency of Pitfalls and Detection Efficacy in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 61(1), 51–57.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31253741/>

168. Bauckneht, M., D'Amico, F., Albano, D., Balma, M., Cabrini, C., Dondi, F., Di Raimondo, T., Liberini, V., Sofia, L., Peano, S., Riondato, M., Fornarini, G., Laudicella, R., Carmisciano, L., Lopci, E., Zanca, R., Rodari, M., Raffa, S., Donegani, M. I., Dubois, D., ... Signori, A. (2024). Composite Prediction Score to Interpret Bone Focal Uptake in Hormone-Sensitive Prostate Cancer Patients Imaged with [¹⁸F]PSMA-1007 PET/CT. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 65(10), 1577–1583.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39237346/>