



Università di Genova

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

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

Tesi di Laurea

**Ruolo dell'imaging PET/CT nella terapia mirata alle metastasi del carcinoma
prostatico oligometastatico resistente alla castrazione.**

Relatore: Prof. Matteo Bauckneht

Candidata: Camilla Manca

Anno Accademico 2025/2026

*Ai miei angeli custodi,
ogni mio traguardo è anche vostro.*

Indice

1. CARCINOMA PROSTATICO	1
1.1 EPIDEMIOLOGIA	1
1.2 FATTORI DI RISCHIO E FATTORI PROTETTIVI.....	1
1.3 CLINICA	5
1.4 ANATOMIA PATOLOGICA.....	6
1.4.1 Stadiazione TNM	8
1.4.2 Gleason Score.....	9
1.4.3 ISUP Grade Groups	11
1.5 DIAGNOSI	12
1.5.1 Esplorazione rettale	12
1.5.2 Dosaggio Antigene Prostatico Specifico (PSA)	13
1.5.3 Altri marcatori	15
1.5.4 Ecografia Transrettale (TRUS).....	15
1.5.5 Tomografia Computerizzata (TC)	16
1.5.6 Risonanza Magnetica multiparametrica (mpMRI)	16
1.5.7 Agobiopsia prostatica	19
1.6 STADIAZIONE	20
1.6.1 Ruolo dell'esplorazione rettale	21
1.6.2 Ecografia Transrettale (TRUS).....	22
1.6.3 Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)	23
1.6.4 Tomografia Computerizzata (TC)	24
1.6.5 Scintigrafia ossea	25
1.6.6 Linfadenectomia pelvica	26
1.7 PET	28
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	32

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	40
1.8.5 Trattamenti multimodali	42
1.8.5.1 Radioterapia e ormonoterapia	42
1.8.5.2 Chirurgia radicale e ormonoterapia	43
1.8.5.3 Chirurgia radicale e radioterapia adiuvante	44
1.9 RECIDIVA BIOCHIMICA E MALATTIA METASTATICA.....	44
1.9.1 Definizione e diagnosi BCR	44
1.9.2 Trattamento BCR	45
1.9.3 Trattamento carcinoma prostatico non-metastatico resistente alla castrazione....	47
1.9.4 Trattamento malattia metastatica	48
1.10 RADIOTERAPIA STEREOTASSICA MIRATA ALLE METASTASI.....	50
1.10.1 Indicazioni	50
1.10.2 Tecniche	51
1.10.3 Dati di outcome	52
1.10.4 Studio PRECISE-MDT	53
2. STUDIO SPERIMENTALE	54
2.1 INTRODUZIONE	54
2.2 MATERIALI E METODI	55
2.2.1 Studio di popolazione e raccolta dati	55
2.2.2 Terapia mirata alle metastasi guidata da imaging PET/CT e follow-up.....	56
2.2.3 Analisi statistiche.....	58
2.3 RISULTATI.....	58
2.3.1 Caratteristiche cliniche, di trattamento e di follow-up	58
2.3.2 Sopravvivenza libera da recidiva biochimica e sopravvivenza globale.....	61
2.3.3 Controllo di malattia a distanza e altri outcome clinici.....	64
2.4 DISCUSSIONE	66

2.5 CONCLUSIONI 67

3. BIBLIOGRAFIA 68

1. CARCINOMA PROSTATICO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma della prostata rappresenta una delle principali neoplasie che interessano la popolazione maschile a livello mondiale, con un rilevante impatto in termini di incidenza e mortalità. Secondo i dati GLOBOCAN 2018, sono stati stimati circa 1.276.000 nuovi casi e 359.000 decessi, valori che collocano il carcinoma prostatico al secondo posto tra le neoplasie più frequentemente diagnosticate e al sesto posto tra le principali cause di morte oncologica negli uomini. [1]; I dati più recenti del Global Burden of Disease relativi al 2021 confermano questo andamento, con circa 1,32 milioni di nuovi casi e 432.463 decessi. Sebbene l'incidenza standardizzata sia rimasta sostanzialmente stabile (AAPC -0,12%), la mortalità ha mostrato una riduzione più significativa (AAPC -0,92%). L'aumento del numero assoluto di casi è invece principalmente legato all'invecchiamento della popolazione. [2].

In Europa, nel 2020, sono stati registrati circa 341.000 nuovi casi e 71.000 decessi. L'analisi di 26 Paesi europei ha evidenziato una marcata variabilità dell'incidenza, fino a 20 volte tra i diversi Paesi, a fronte di una differenza di circa 5 volte per la mortalità, associata alla diversa diffusione del test PSA. La Lituania ha raggiunto nel 2007 il più alto tasso di incidenza mai registrato in Europa (435/100.000). Inoltre, il quasi raddoppio del rapporto incidenza/mortalità tra il 1998-2012 e il 2013-2017, con valori superiori a 10 in alcuni Paesi, tra cui l'Italia, è stato interpretato come un possibile indicatore di sovradiagnosi legata allo screening opportunistico. Questi dati sottolineano la necessità di un approccio prudente allo screening organizzato con PSA e risonanza magnetica multiparametrica. [3].

In Italia, secondo i dati AIOM-AIRTUM 2024, si stimano circa 40.192 nuovi casi di carcinoma della prostata ogni anno, il che, come accennato anche prima, la rende la neoplasia più frequentemente diagnosticata negli uomini e costituisce oltre il 20% dei tumori maschili a partire dai 50 anni. La sopravvivenza a 5 anni è pari al 91%, mentre sono circa 485.000 gli uomini viventi dopo una diagnosi di carcinoma prostatico, con un aumento del 55% nell'arco di dieci anni. [4-6]. Questi dati si allineano alle stime di un modello di simulazione, secondo cui i pazienti prevalenti nel 2019 erano 462.570, di cui il 94,8% non metastatici [7].

1.2 FATTORI DI RISCHIO E FATTORI PROTETTIVI

L'insorgenza del carcinoma prostatico è attribuibile ad una complessa interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali. [6]

Il profilo genetico influenza profondamente la suscettibilità alla patologia, rendendo ragione della ricorrenza familiare e delle disparità tra popolazioni. Se da un lato si tratta di determinanti non modificabili, dall'altro le componenti ambientali e comportamentali sono ampiamente correggibili, rappresentando leve cruciali nella definizione del rischio neoplastico. [8, 9]

Fattori di rischio non modificabili

- 1. Età ed etnia.** L'età è il principale determinante non modificabile: la malattia è rara sotto i 50 anni e la prevalenza istologica cresce dal 5% sotto i 30 anni fino al 59% oltre i 79 [6]. A livello globale, i dati GLOBOCAN documentano un'incidenza sensibilmente ridotta tra le popolazioni asiatiche e africane rispetto al quadro epidemiologico europeo e nordamericano. Una discrepanza che si riscontra anche tra i diversi gruppi etnici che convivono all'interno di una stessa nazione: ne sono un esempio gli Stati Uniti, dove gli uomini afroamericani presentano un rischio di diagnosi superiore di circa il 60% rispetto ai coetanei caucasici. Questa disparità sembra essere in parte riconducibile a polimorfismi in geni coinvolti principalmente nella regolazione ormonale e nello sviluppo della ghiandola prostatica [10], con PSA più elevato alla diagnosi, malattia più frequentemente metastatica de novo rispetto sempre agli uomini di etnia bianca, un'età alla diagnosi inferiore rispetto alle altre etnie, e un'associazione indipendente con l'alto grado anche dopo aggiustamento per i principali confondenti clinici [8].
- 2. Familiarità.** La presenza di casi in famiglia moltiplica da 1,3 fino a oltre 8 volte la probabilità di neoplasia clinicamente rilevante, raggiungendo i valori più elevati in chi presenta due o più parenti di primo grado affetti [8]. Le forme propriamente ereditarie (≥ 3 casi in famiglia, tre generazioni successive, o ≥ 2 casi < 55 anni) comportano un rischio relativo fino a 3,93 per le forme a esordio precoce [9]. È opportuno precisare che i due dati si riferiscono a popolazioni distinte: il primo range descrive il rischio associato a una storia familiare positiva intesa in senso ampio, mentre il rischio relativo di 3,93 riguarda specificamente il sottogruppo più ristretto di malattia ereditaria propriamente detta. Le forme mendeliane pure restano tuttavia rare (circa il 5% dei casi) [10].
- 3. Mutazioni germinali ad alta penetranza.** Il PCa ha un'ereditabilità stimata al 58%, tra le più alte fra le neoplasie comuni [11]. I geni più rilevanti sono BRCA2, BRCA1, ATM, CHEK2, HOXB13 e i geni del mismatch repair (MSH2, MSH6, MLH1) [9- 11]. Tra le alterazioni genetiche note, BRCA2 si associa al rischio più elevato (RR 2,5-4,6, che sale a 8-23 volte nei soggetti con diagnosi prima dei 55 anni), configurandosi come predittore indipendente di malattia metastatica e ridotta sopravvivenza. [9]; le mutazioni MMR (RR 3,7) si associano a fenotipi più aggressivi, soprattutto nei portatori di varianti in MSH2 [8, 9]. Per HOXB13 (OR 3,4-7,9), invece, l'evidenza sull'aggressività di malattia è discordante: alcuni studi ne confermano l'associazione con fenotipi più aggressivi, mentre altri non trovano differenze rispetto ai non portatori [8]. Tali varianti sono singolarmente rare (circa 1/300) ma con impatto individuale elevato, e la loro prevalenza cresce nelle forme avanzate di malattia, fino al 16% circa nella malattia metastatica resistente alla castrazione [9].
- 4. Polimorfismi e punteggio di rischio poligenico (PRS).** La quantità di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) a modesto effetto, correlati al carcinoma della prostata, dipende dalla casistica GWAS considerata, oscillando da circa 270 varianti fino a oltre 450 nelle mappature genomiche più aggiornate. [9,11]. L'azione combinata di queste varianti, sintetizzata nei punteggi di rischio poligenico (PRS), può quasi triplicare la probabilità di malattia nei soggetti

collocati nel decile superiore (con un incremento di almeno 2,7 volte). Si tratta tuttavia di un valore verosimilmente sottostimato, poiché ricavato quando era nota meno della metà dei polimorfismi attualmente mappati. [11].

Fattori di rischio modificabili

1. Sindrome metabolica, adiposità e parametri metabolici

Sindrome Metabolica (MetS): L'associazione tra sindrome metabolica (MetS) e carcinoma prostatico (PCa) rimane tuttora non completamente definita, con risultati eterogenei tra i diversi studi. Secondo le Linee Guida EAU 2025, l'associazione complessiva appare debole, con un'associazione lievemente più consistente nei pazienti con forme di malattia più aggressive [9]. In contrasto con tale evidenza, uno studio case-control condotto in una popolazione canadese sottoposta a elevati livelli di screening, ha evidenziato un'associazione inversa tra storia di MetS e rischio complessivo di PCa, particolarmente pronunciata nei soggetti con insorgenza della MetS prima dei 40 anni. Inoltre, il rischio di PCa diminuiva all'aumentare del numero di componenti della sindrome metabolica, suggerendo una possibile interazione tra i diversi fattori metabolici [12]. Tale associazione non risultava significativamente differente in relazione all'aggressività della neoplasia. Gli autori hanno inoltre escluso un rilevante bias di individuazione legato allo screening mediante PSA come principale spiegazione dei risultati osservati [12].

Obesità, BMI e Variazioni Ponderali: L'indice di massa corporea (BMI) mostra un andamento bimodale in relazione all'aggressività della neoplasia: i dati del trial REDUCE evidenziano infatti come l'obesità si associ a una minore incidenza di tumori a basso grado, a fronte tuttavia di un incremento significativo delle forme ad alto grado [9]. Questa correlazione appare mediata prevalentemente da fattori ambientali e stili di vita, piuttosto che da una predisposizione su base genetica [9,13]. Le indagini genomiche documentano un lieve effetto protettivo del BMI geneticamente determinato nei confronti dell'incidenza complessiva di malattia, associato tuttavia a un incremento della mortalità per tutte le cause nei pazienti con diagnosi di basso grado [13]. Sul versante prognostico, un'ampia metanalisi condotta su oltre 280.000 pazienti, conferma che l'obesità peggiora sia la mortalità globale sia quella cancro-specifica, delineando una relazione dose-risposta con un incremento del 9% del rischio di decesso (per tutte le cause e specifico per neoplasia) per ogni aumento di 5 kg/m² del BMI. [14]. Dati più preliminari indicano inoltre che, anche il progressivo incremento ponderale durante l'età adulta, possa favorire la comparsa di forme tumorali più aggressive [15].

Diabete mellito di tipo 2 e Metformina: l'associazione tra diabete mellito di tipo 2 e incidenza di PCa rimane controversa. Le linee guida non evidenziano infatti un'associazione univoca [9], mentre le meta-analisi osservazionali suggeriscono una correlazione inversa [15], riscontrata anche in uno studio caso-controllo di popolazione, nel quale il diabete, considerato come singola componente della sindrome metabolica, risultava associato a un rischio ridotto di PCa [12]. Tale associazione non risulta tuttavia supportata in maniera conclusiva dagli studi di Mendelian Randomization, non consentendo di stabilire un rapporto causale [15]. Anche il possibile ruolo protettivo della metformina rimane oggetto di discussione. In uno studio di popolazione, il suo utilizzo è risultato associato a una riduzione del 16% del rischio di diagnosi di PCa rispetto ai non

utilizzatori, mentre un'analoga associazione non è stata osservata per gli altri ipoglicemizzanti orali [9, 16].

Tuttavia, le linee guida EAU definiscono l'associazione tra metformina e PCa ancora controversa: nel trial REDUCE, condotto su 540 pazienti diabetici, l'utilizzo di metformina non è risultato significativamente associato a una riduzione del rischio di PCa. Pertanto, le evidenze attualmente disponibili non ne supportano l'impiego a scopo preventivo [9].

Profilo lipidico e Statine: i livelli ematici di colesterolo totale, HDL e LDL non mostrano un'associazione univoca con il rischio di PCa [9]. Tuttavia, studi osservazionali suggeriscono un'associazione tra livelli elevati di colesterolo totale e un maggiore rischio di forme di alto grado, mentre per HDL e LDL le evidenze rimangono meno consistenti [15]. L'impiego di statine, in particolare di quelle lipofile, è stato associato a una modesta riduzione del rischio complessivo di PCa e delle forme avanzate, sebbene le evidenze disponibili non consentano di stabilire con certezza un effetto causale o preventivo [9].

2. Nutrizione, pattern dietetici e farmaci ad azione ormonale

Pattern dietetici e Prognosi: Sebbene i dati sui singoli alimenti siano spesso eterogenei [9], i modelli nutrizionali globali mostrano un chiaro impatto prognostico [17, 18]. Infatti, abitudini alimentari sane improntate al modello mediterraneo, vegetale o prudent, esercitano un impatto positivo sugli esiti clinici: le evidenze documentano un rallentamento della progressione tumorale, un calo della mortalità specifica e un miglioramento del benessere generale dei pazienti [17, 18]. Al contrario, l'adesione a un modello nutrizionale di tipo occidentale, o a diete ad azione pro-infiammatoria e iperinsulinemica, accelera l'evoluzione neoplastica e la recidiva, peggiorando in modo marcato la sopravvivenza globale e cancro-specifica [17, 18].

Soia, Isoflavoni e altri Nutrienti: Un consumo elevato di soia totale, soia non fermentata/tofu e isoflavoni dietetici (genisteina e daidzeina) è significativamente correlato a un minor rischio di PCa, grazie all'interazione con i recettori estrogenici ER- β [15, 19]. Deboli associazioni positive con il rischio di PCa si osservano per il consumo di bevande zuccherate, carni lavorate, calcio elevato e latticini [15].

Inibitori della 5-alfa-reduttasi (5-ARI): Riducono del 25% l'incidenza di PCa a basso grado (ISUP GG 1), ma possono accompagnarsi a un modesto aumento del rischio di tumori ad alto grado (senza impatto sulla mortalità) e a tossicità [9, 15].

Testosterone: La terapia sostitutiva negli uomini ipogonadici non aumenta il rischio di PCa né peggiora gli esiti oncologici. Livelli basali molto bassi di testosterone libero correlano con un rischio inferiore alla media [9].

3. Caratteristiche antropometriche, patologie pregresse, esposizioni e stili di vita

Statura e Calvizie: Anche alcune caratteristiche antropometriche e fenotipiche sembrano incidere sul profilo di rischio: sia una statura sopra la media (attribuibile a un'aumentata secrezione puberale di IGF) sia la calvizie localizzata al vertice sono state associate a un incremento dell'incidenza di malattia. [9, 15]; la statura elevata è inoltre legata a una maggiore mortalità cancro-specifica nelle forme a basso grado all'analisi MR [13].

Patologie concomitanti e Infiammazione cronica: Un rischio aumentato di PCa è documentato negli uomini con malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD, in particolare colite ulcerosa) [9,15], prostatite, iperplasia prostatica benigna (BPH), melanoma e infertilità [15].

Infezioni Sessualmente Trasmissibili (IST): L'infezione da HPV-16 aumenta significativamente il rischio di PCa, mentre il genotipo HPV-18 non mostra associazione [9, 20]. Una storia positiva per gonorrea incrementa l'incidenza di PCa [9, 21], con un'associazione più marcata negli individui afroamericani, a conferma del ruolo pro-oncogenico dell'infiammazione cronica del microambiente prostatico indotta da patogeni [21].

Fattori professionali ed Esposizioni: L'attività fisica occupazionale è protettiva [9, 15]. Al contrario, l'esposizione ad amianto, cobalto [15], pesticidi, insetticida clordecone, cadmio professionale così come i lavori che prevedono turni notturni [9] correlano positivamente con l'insorgenza della malattia; tuttavia, il rischio riscontrato tra vigili del fuoco e poliziotti, risente di bias di screening da PSA [9, 15]. Il fumo di sigaretta aumenta la mortalità cancro-specifica per PCa e favorisce forme biologicamente aggressive [9], nonostante l'apparente correlazione inversa con l'incidenza totale causata dal minor ricorso al dosaggio del PSA nei fumatori [15].

4. Fattori Protettivi

Tra i possibili fattori protettivi, esercitano un ruolo favorevole l'uso regolare di aspirina/FANS [9, 15], il consumo abituale di caffè [15], l'esposizione alle radiazioni ultraviolette [9], la circoncisione [9] e un'elevata frequenza eiaculatoria (21 o più episodi mensili rispetto a 4–7, con un calo del 20% del rischio) [9].

1.3 CLINICA

Nelle fasi iniziali della sua storia naturale, il carcinoma della prostata è tipicamente asintomatico [4, 9, 22].

Molto spesso la diagnosi avviene in modo incidentale o casuale, nell'ambito di accertamenti urologici di routine, screening opportunistico o durante l'inquadramento di disturbi minzionali causati da concomitanti patologie benigne [4, 22, 23].

Quando la massa neoplastica cresce o infiltra le strutture anatomiche vicine, iniziano a comparire manifestazioni cliniche locali [4, 9, 22].

I sintomi urinari sono aspecifici e nella maggioranza dei casi sono dovuti a condizioni prostatiche benigne, in particolare all'iperplasia prostatica benigna (IPB) o a prostatiti [4, 22, 23].

La presenza di sintomi richiede la valutazione specialistica urologica integrata con esplorazione digito-rettale (DRE), dosaggio del PSA (valutando l'eventuale presenza di fattori confondenti) e ricorso a risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI) prima della biopsia, se necessario [4, 9, 23].

Tra la sintomatologia ritroviamo:

Disturbi del basso tratto urinario (LUTS):

- Pollachiuria: aumento della frequenza minzionale
 - Esitazione minzionale: difficoltà a iniziare la minzione
 - Getto ipovalido e sensazione di svuotamento vescicale incompleto
 - Disuria: dolore o bruciore durante la minzione
 - Ritenzione urinaria acuta o cronica
 - Ematuria e emospermia: presenza di sangue nelle urine o nel liquido seminale, quest'ultima dovuta principalmente all'interessamento dei dotti eiaculatori
 - Impotenza o disfunzione erettile (ED) conseguente all'estensione extraprostatica posterolaterale verso i fasci neurovascolari
- [4, 9, 22, 23].

Sintomi da invasione rettale o pelvica avanzata:

- Dolore pelvico
 - Tenesmo o difficoltà alla defecazione per infiltrazione del retto
 - Priapismo e uremia per ostruzione ureterale
- [4, 9, 22]

Sintomi da malattia avanzata e metastatica:

I sintomi d'esordio possono essere direttamente legati alla disseminazione a distanza [22]

- Dolore osseo: sintomo predominante, localizzato a livello del rachide dorsolombare, bacino, coste o femore (sedi tipiche di localizzazione scheletrica), con possibile insorgenza di fratture patologiche.
 - Complicanze neurologiche: compressione del midollo spinale, deficit motori o marcata debolezza agli arti inferiori e parestesie
 - Anomalie sistemiche ed ematologiche: anemia secondaria e coagulopatia intravascolare disseminata in quadri metastatici estesi
- [4, 22]

1.4 ANATOMIA PATOLOGICA

La classificazione anatomo-patologica dei tumori prostatici comprende diverse entità e le raggruppa in base all'origine istologica e alle caratteristiche di differenziazione:

1. Neoplasie e lesioni ghiandolari (epiteliali acinari/duttali):
 - Lesioni benigne e precancerose: cistoadenoma; neoplasia intraepiteliale prostatica di alto grado (HGPIN); carcinoma intraduttale della prostata (IDC-P).

- Adenocarcinoma acinare convenzionale e relativi sottotipi/varianti:
 - Adenocarcinoma duttale (entità clinico-patologica distinta dall'acinare).
 - Adenocarcinoma con differenziazione neuroendocrina (presenza di focolai neuroendocrini o aspetti Paneth cell-like).
2. Neoplasie a differenziazione squamosa:
- Carcinoma squamocellulare primitivo;
 - Carcinoma adenosquamoso;
 - Carcinoma adenoideo-cistico (o a cellule basali).
3. Tumori e carcinomi neuroendocrini:
4. Altri istotipi e tumori non epiteliali:
- Carcinoma uroteliale primitivo (a cellule di transizione);
 - Neoplasie mesenchimali e tumori dello stroma prostatico specializzato.

[6, 24]

L'adenocarcinoma prostatico è una neoplasia epiteliale maligna che origina dalle strutture ghiandolari della prostata e mantiene, in misura variabile, caratteristiche di differenziazione secretoria. La sua distribuzione all'interno della ghiandola non è uniforme: la zona periferica rappresenta la sede di insorgenza più frequente, interessata in oltre il 70% dei casi, motivo per cui le lesioni localizzate in questa sede possono essere talvolta apprezzate all'esplorazione digito-rettale. Circa il 20% dei tumori origina invece nella zona di transizione, mentre l'interessamento primitivo della zona centrale è più raro.

Dal punto di vista anatomico-patologico, il carcinoma prostatico è inoltre frequentemente multifocale, con percentuali riportate tra il 50 e il 97% dei casi, e può presentare una marcata eterogeneità istologica, sia per quanto riguarda l'architettura delle strutture neoplastiche sia il loro grado di differenziazione. [6].

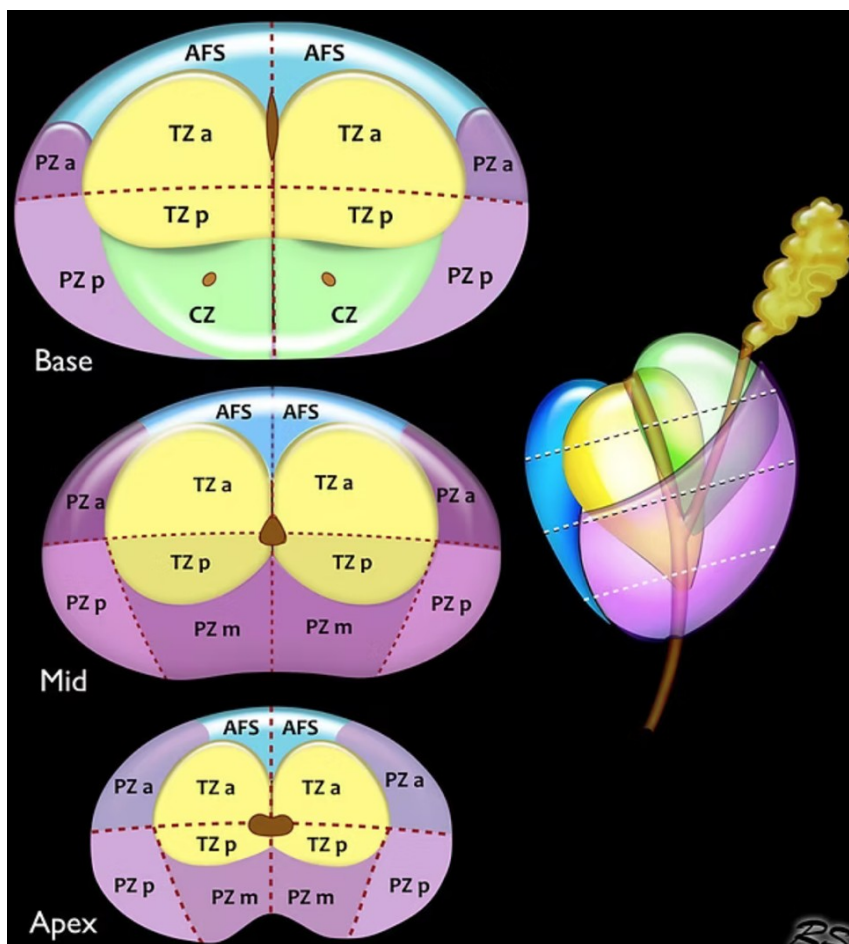


Figura 1 Mappatura anatomico-settoriale della prostata [25]

1.4.1 Stadiazione TNM

Il sistema TNM (Tumour, Node, Metastasis) rappresenta il sistema di riferimento per la stadiazione delle neoplasie maligne, in particolare, nel caso del carcinoma prostatico, per l'istotipo adenocarcinomatoso.

Consente di descrivere l'estensione anatomica della malattia sulla base di tre parametri principali [6, 26]:

- T (Tumore primitivo): dimensione e grado di infiltrazione locale del tumore primitivo;
- N (Linfonodi regionali): assenza o presenza di metastasi a carico dei linfonodi del distretto di drenaggio anatomico;
- M (Metastasi a distanza): assenza o presenza di localizzazioni secondarie in organi o tessuti a distanza

La combinazione delle categorie T, N e M permette quindi di definire lo stadio anatomico della malattia e costituisce uno degli elementi fondamentali per la valutazione prognostica e per l'impostazione del successivo iter terapeutico [6]

T - Primary Tumour (stage based on digital rectal examination [DRE] 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 Nodes¹	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M - Distant Metastasis²	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s)

¹ Metastasis no larger than 0.2 cm can be designated pNmi.

² When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. (p)M1c is the most advanced category.

Figura 2, stadiazione TNM del carcinoma prostatico [27]

1.4.2 Gleason Score

Il Gleason Score costituisce il principale sistema utilizzato per la valutazione del grado istologico del carcinoma prostatico: si ottiene dalla combinazione dei pattern architetturali prevalenti osservati nel tessuto tumorale, secondo criteri che differiscono parzialmente tra campione biotico e pezzo operatorio [28].

Nella formulazione originaria del sistema venivano distinti cinque pattern architetturali, numerati da 1 a 5 in ordine crescente di perdita della normale differenziazione ghiandolare. In seguito alle successive revisioni ISUP, i pattern 1 e 2 non vengono più assegnati nei campioni biotici, rendendo il pattern 3 il grado più basso attualmente attribuito al carcinoma prostatico [6, 29].

Grado 1: proliferazione ben differenziata, con acini di dimensioni medie, arrotondati od ovalari, uniformi e nettamente separati tra loro. È un reperto raro (circa il 3,5% delle casistiche storiche); la forma pura è oggi pressoché inesistente nella pratica clinica [28].

Grado 2: pattern ancora ben differenziato, ma con margini meno definiti rispetto al grado 1 e maggiore variabilità nella forma e nelle dimensioni delle ghiandole [28].

Grado 3: rappresenta il pattern più comunemente riscontrato nell'adenocarcinoma prostatico, con differenziazione intermedia [28].

Grado 4: architettura scarsamente differenziata, con margini infiltrativi irregolari e ghiandole piccole, fuse tra loro; in questa categoria rientra anche l'architettura cribriforme, che per convenzione va sempre classificata come grado 4 [6, 29].

È importante distinguere il pattern cribriforme vero da quello glomeruloide: quest'ultimo presenta tipicamente una proliferazione intraluminale con un singolo punto di attacco alla parete ghiandolare e, pur costituendo un pattern morfologicamente distinto dal cribriforme, viene anch'esso incluso nel Gleason pattern 4 [29].

Grado 5: pattern indifferenziato, privo di strutture ghiandolari riconoscibili, spesso associato a necrosi centrale di tipo comedonico [28].

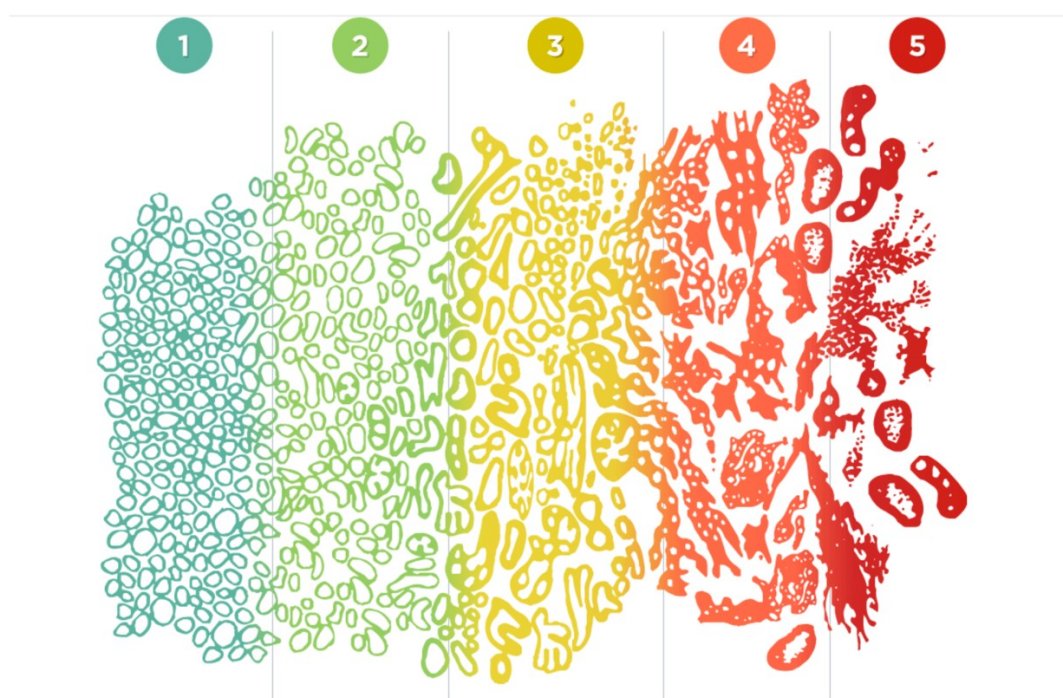


Figura 3 Gleason Score [30]

Poiché il carcinoma prostatico presenta frequentemente una marcata eterogeneità istologica, nello stesso campione possono coesistere pattern architetturali con diverso grado di differenziazione. Il Gleason Score consente di esprimere questa variabilità attraverso la combinazione di due pattern, indicati rispettivamente come primario e secondario, la cui somma determina il punteggio complessivo [28].

Nella formulazione originaria del sistema il punteggio poteva variare da 2 (1+1) a 10 (5+5); nella pratica biotica attuale, tuttavia, i pattern 1 e 2 non vengono più assegnati e il punteggio minimo riportato è pertanto 6 (3+3) [6, 28, 29].

Come accennato prima, i criteri di attribuzione dei due pattern differiscono parzialmente tra biopsia e pezzo operatorio: nel campione biotico viene considerato il pattern prevalente insieme all'eventuale pattern di grado più elevato, mentre nel campione di prostatectomia il punteggio è generalmente costituito dai due pattern quantitativamente più rappresentati [29].

1.4.3 ISUP Grade Groups

Nel 2014 l'ISUP ha introdotto un sistema semplificato, i cosiddetti Gruppi di Grado (Grade Group), successivamente recepito dalla classificazione WHO e tuttora in uso, con l'obiettivo di rendere il grading più intuitivo per clinici e pazienti, distinguendo in particolare tra i punteggi 3+4 e 4+3, in precedenza accomunati sotto un unico score 7 [6, 31].

Le principali classi prognostiche possono quindi essere riassunte come segue [6, 31].

Gleason 6 (3+3) – Grade Group 1: neoplasia ben differenziata, a crescita lenta e prognosi favorevole.

Gleason 7 (3+4) – Grade Group 2: forma moderatamente differenziata, con andamento tendenzialmente più indolente.

Gleason 7 (4+3) – Grade Group 3: anch'essa moderatamente differenziata, ma con rischio di progressione maggiore rispetto alla precedente.

Gleason 8 (4+4, 3+5 o 5+3) – Grade Group 4: neoplasia scarsamente differenziata e più aggressiva.

Gleason 9–10 (4+5, 5+4 o 5+5) – Grade Group 5: forma indifferenziata, ad alto rischio di progressione e diffusione metastatica.

ISUP grade groups	Gleason score
Grade group 1	Gleason score ≤ 6
Grade group 2	Gleason score 3+4=7
Grade group 3	Gleason score 4+3=7
Grade group 4	Gleason score 4+4=8; 3+5=8; 5+3=8
Grade group 5	Gleason score 4+5=9; Gleason score 5+4=9; Gleason score 5+5=10
ISUP: International Society of Urological Pathology	

Figura 4 The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system [32]

Aspetto molto importante riguarda la percentuale di pattern 4, che deve essere sempre quantificata nelle biopsie con score 7 per orientare le scelte cliniche come la sorveglianza attiva [6, 33]

Anche la presenza di architettura cribriforme e di carcinoma intraduttale della prostata (IDC-P) riveste un importante significato prognostico, essendo associata a un maggior rischio di recidiva e di sviluppo di metastasi; tali caratteristiche devono pertanto essere riportate nel referto anatomico-patologico [6, 29, 31, 33]

1.5 DIAGNOSI

La diagnosi del carcinoma prostatico si inserisce in un percorso progressivo volto soprattutto a identificare le neoplasie clinicamente significative, evitando, per quanto possibile, biopsie non necessarie e la diagnosi di forme indolenti [6, 9]

La valutazione iniziale si basa sull'esplorazione rettale (ER/DRE) e sul dosaggio sierico del PSA. Quest'ultimo è un marcatore organo-specifico, ma non tumore-specifico, e può risultare aumentato anche in condizioni benigne. Nei pazienti asintomatici con PSA compreso tra 3 e 10 ng/mL e reperto rettale non sospetto, è pertanto raccomandata la ripetizione del dosaggio prima di procedere a ulteriori accertamenti; la successiva stima del rischio può essere integrata con parametri quali la densità del PSA (PSA density) [9].

Un passaggio fondamentale dell'iter diagnostico è rappresentato dalla risonanza magnetica prostatica multiparametrica (RMmp), interpretata secondo il sistema PI-RADS ed eseguita, nei pazienti con sospetta malattia organo-confinata, prima dell'eventuale biopsia [6, 9].

I reperti della RM devono essere valutati insieme ai dati clinici, al PSA e alla sua densità, soprattutto in presenza di lesioni PI-RADS 3, per le quali l'indicazione alla biopsia non è automatica) [9].

Quando il quadro radiologico e clinico giustifica un approfondimento istologico, la conferma diagnostica si ottiene mediante biopsia prostatica, con prelievi mirati sulle lesioni evidenziate alla RM e, a seconda del contesto, campionamenti perilesionali e/o sistematici. L'accesso transperineale è attualmente preferito a quello transrettale per il minor rischio di complicanze infettive) [9]. L'esame istopatologico consente infine di confermare la diagnosi e di definire il grado della neoplasia secondo il sistema dei Grade Group ISUP [6, 9].

1.5.1 Esplorazione rettale

L'esplorazione digito-rettale (ER/DRE) rappresenta una componente fondamentale della valutazione clinica del paziente, consentendo di apprezzare consistenza, simmetria e margini della porzione posteriore della prostata e di identificare eventuali alterazioni focali palpabili [6]. Il riscontro di anomalie alla palpazione si associa a una maggiore probabilità di neoplasie istologicamente più aggressive o di malattia localmente avanzata, costituisce un elemento rilevante nell'indicazione ai successivi approfondimenti diagnostici e rimane un parametro essenziale per l'attribuzione della categoria clinica primaria (cT) e per la stratificazione del rischio [6, 9]. Sul piano diagnostico, la positività dell'esame rettale si associa a una probabilità quasi doppia di individuare un carcinoma

clinicamente significativo anche nell'era della risonanza magnetica [34], e mantiene un valore complementare anche nei soggetti con PSA $\leq 4,0$ ng/mL, nei quali una DRE sospetta presenta un valore predittivo positivo compreso indicativamente tra il 5 e il 30% [6, 9]. Inoltre, la sede dell'anomalia palpatoria può concordare con la localizzazione tumorale riscontrata alla biopsia o con la presenza di focolai di volume sufficiente a risultare clinicamente palpabili [35], e, integrata nei modelli di rischio, costituisce una variabile indipendente in grado di migliorarne la capacità predittiva e di contribuire alla selezione dei pazienti da sottoporre a ulteriori indagini strumentali o a biopsia [34].

Tuttavia, l'esame obiettivo digito-rettale presenta alcune limitazioni, tra cui una sensibilità e una specificità relativamente modeste [6, 36] e una significativa variabilità di interpretazione legata alla natura operatore-dipendente dell'esame [36, 37]. Nell'ambito dello screening di popolazione e delle cure primarie in soggetti asintomatici, infatti, l'aggiunta dell'esplorazione rettale al PSA non determina un incremento significativo del tasso di identificazione neoplastica (cancer detection rate) né del valore predittivo positivo rispetto al dosaggio del PSA da solo [36, 37]. In definitiva, mentre il suo impiego come test isolato o routinario nello screening di popolazione risulta oggi ridimensionato, l'esame digito-rettale conserva un ruolo nella stadiazione clinica locale, nella stratificazione del rischio e nella valutazione iniziale dei pazienti con sintomi urologici o con sospetta patologia prostatica [6, 9, 34, 37].

1.5.2 Dosaggio Antigene Prostatico Specifico (PSA)

Il PSA (antigene prostatico specifico) è una glicoproteina enzimatica prodotta dalle cellule epiteliali della prostata, sia benigne sia neoplastiche, e presente solo in minima parte nel torrente circolatorio [9, 38]. Viene secreto inizialmente come pro-enzima (pro-PSA) nel lume prostatico, dove viene convertito nella forma enzimatica attiva; il PSA attivo che raggiunge il circolo si lega prevalentemente a inibitori delle proteasi (PSA complessato), mentre una quota circola in forme enzimaticamente inattive non legate, complessivamente indicate come PSA libero [38]. Nel tessuto neoplastico, l'attivazione del pro-PSA e l'inattivazione proteolitica del PSA risultano meno efficienti e l'alterazione dell'architettura ghiandolare favorisce il passaggio in circolo di maggiori quantità di PSA, con una frazione libera proporzionalmente inferiore rispetto alle condizioni benigne [38]. Il PSA è dunque un marcatore organo-specifico ma non cancro-specifico, motivo per cui può risultare elevato anche in condizioni benigne, quali l'iperplasia prostatica e la prostatite, e non esiste una soglia univocamente riconosciuta come "normale" [9]. A ciò si aggiunge una significativa variabilità intra-individuale, stimata dalle linee guida EAU intorno a $\pm 15\%$, oltre a una variabilità inter-individuale influenzata da molteplici fattori, tra cui una rilevante componente ereditaria [9, 38]. Proprio per superare i limiti del solo dosaggio del PSA totale, nel tempo sono stati proposti diversi parametri derivati, tra cui il rapporto PSA libero/PSA totale (%PSA libero), la densità del PSA (PSAD), definita come il rapporto tra PSA sierico e volume prostatico misurato mediante ecografia transrettale o risonanza magnetica, le soglie di PSA corrette per età e i parametri di cinetica del PSA, quali la velocità del PSA (PSAV) e il tempo di raddoppiamento (PSA-DT); più recentemente è stata inoltre proposta la correzione del PSA sulla base di determinanti genetici mediante specifici punteggi poligenici [9, 37]. A questi si affiancano biomarcatori sierici e pannelli multivariati che combinano

differenti isoforme del PSA con altri marcatori clinici o molecolari, tra cui il Prostate Health Index (PHI), il 4Kscore, IsoPSA, Stockholm3 e Proclarix [9].

Sul piano diagnostico, il PSA rappresenta il primo test impiegato in presenza di un sospetto di carcinoma prostatico, indipendentemente dal percorso, sintomatico, di diagnosi precoce individuale o di screening di popolazione, che conduce il paziente alla valutazione [9]. La soglia storicamente più utilizzata di 4,0 ng/mL presenta una specificità di circa il 91%, ma una sensibilità limitata, pari al 21% per l'identificazione di qualsiasi carcinoma e al 51% per le forme di alto grado, con un valore predittivo positivo di circa il 30% [38]; riducendo il cut-off a 3,0 ng/mL la sensibilità aumenta, a fronte di una diminuzione della specificità, confermando l'assenza di una soglia in grado di discriminare in modo assoluto la presenza o l'assenza di neoplasia [38]. Una quota di carcinomi viene infatti diagnosticata anche in presenza di valori di PSA inferiori a 4 ng/mL: le linee guida EAU riportano un rischio complessivo di neoplasia del 6,6% per valori compresi tra 0 e 0,5 ng/mL e del 26,9% per valori tra 3,1 e 4,0 ng/mL, con un rischio di carcinoma ISUP Grade Group ≥ 2 rispettivamente dello 0,8% e del 6,7% [9]. Per quanto riguarda lo screening di popolazione, i principali trial randomizzati hanno fornito risultati non del tutto sovrapponibili. Nell'ERSPC, il follow-up a 16 anni ha documentato una riduzione di circa il 20% della mortalità carcinoma-specifica, con 570 uomini da invitare allo screening e 18 diagnosi necessarie per prevenire un decesso per carcinoma prostatico [6, 9]. Lo studio di Göteborg ha evidenziato benefici ancora maggiori, mentre gli studi PLCO e CAP non hanno dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza, complice in parte la contaminazione da screening opportunistico nei bracci di controllo [6]. Questi risultati contrastanti, uniti al problema della sovradiagnosi e del sovratrattamento delle forme indolenti, spiegano perché la maggior parte delle società scientifiche non raccomandi uno screening di popolazione organizzato, preferendo un approccio individualizzato e informato basato sul rischio [6, 9].

Va inoltre considerato che i livelli di PSA possono essere influenzati da diverse condizioni non correlate alla presenza di neoplasia: l'eiaculazione recente, le infezioni delle vie urinarie, le prostatiti, la ritenzione urinaria acuta e le manipolazioni prostatiche invasive, in particolare la biopsia, possono determinarne un aumento transitorio [6, 9], mentre gli inibitori della 5-alfa-reduttasi, quali finasteride e dutasteride, determinano una riduzione dei valori sierici di PSA, generalmente nell'ordine del 50% durante il trattamento [10, 39, 40].

Per migliorare le performance diagnostiche del solo PSA totale, la pratica clinica si avvale anche dei suoi parametri derivati. La densità del PSA (PSAD) risulta particolarmente utile in associazione alla risonanza magnetica multiparametrica: una metanalisi ha evidenziato che, in presenza di RM negativa, valori di PSAD inferiori a 0,10 e 0,15 ng/mL/cc si associano a una probabilità post-test di neoplasia clinicamente significativa rispettivamente del 4% e del 6%, contribuendo alla selezione dei pazienti nei quali può essere evitata la biopsia [41]; coerentemente, le linee guida EAU riportano un incremento del valore predittivo negativo della RM dall'84% a circa il 90% nei pazienti con PSAD $< 0,15$ ng/mL/cc [9]. Il rapporto PSA libero/PSA totale conserva inoltre un'utilità diagnostica nella cosiddetta "zona grigia" di PSA compreso tra 4 e 10 ng/mL, nella quale un cut-off del 25% ha mostrato una sensibilità del 95%, consentendo di evitare circa il 20% delle biopsie non necessarie [38]. La velocità del PSA (PSAV), inizialmente proposta come ulteriore indicatore di rischio, ha invece mostrato un limitato valore incrementale rispetto agli altri parametri clinici e non dovrebbe essere utilizzata isolatamente per porre indicazione a ulteriori approfondimenti diagnostici. Infine, l'integrazione dei valori di PSA e, in particolare, della PSAD con i reperti della risonanza magnetica

rappresenta oggi una componente centrale del percorso diagnostico, consentendo una migliore selezione dei pazienti da sottoporre a biopsia e riducendo la diagnosi di neoplasie clinicamente non significative [6, 9].

1.5.3 Altri marcatori

Oltre al PSA, negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi biomarcatori con l'obiettivo di migliorare la specificità diagnostica e ridurre il ricorso a biopsie prostatiche non necessarie. Tra i test ematici figurano il Prostate Health Index (PHI), che combina PSA totale, PSA libero e [-2]proPSA e ha mostrato prestazioni superiori al rapporto PSA libero/PSA totale nei pazienti con PSA compreso tra 2 e 10 ng/mL, il 4Kscore, basato sulla misurazione di quattro callicreine integrate con variabili cliniche, e il test Stockholm3, un modello predittivo che combina parametri clinici, biomarcatori ematici e un punteggio di rischio poligenico [6, 9, 42]. Tra i marcatori urinari si distinguono il PCA3, un lungo RNA non codificante sovraespresso nel tessuto prostatico neoplastico, e il SelectMDx, basato sulla valutazione dell'espressione urinaria degli RNA messaggeri dei geni HOXC6 e DLX1 [10, 42].

Per la stratificazione prognostica sono inoltre disponibili test tissutali multigenici, quali OncotypeDX, Prolaris, Decipher e ProMark, sviluppati per integrare i tradizionali parametri clinicopatologici e affinare la stima dell'aggressività della malattia e, in pazienti selezionati, la scelta tra sorveglianza attiva e trattamento [10, 42].

1.5.4 Ecografia Transrettale (TRUS)

Nonostante abbia rappresentato per decenni la guida strumentale standard per l'esecuzione della biopsia prostatica, l'ecografia transrettale (TRUS), mostra un'accuratezza intrinsecamente modesta quando utilizzata da sola come test diagnostico.

Tale limite deriva principalmente dalla scarsa capacità di discriminare il tessuto neoplastico da quello sano: se è vero che buona parte dei carcinomi si manifesta come area ipoecogena, una porzione tutt'altro che trascurabile, circa il 40% delle neoplasie localizzate in sede periferica, appare invece isoecogena, risultando difficilmente identificabile all'esame ecografico convenzionale [6].

Le linee guida EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG sottolineano infatti come la TRUS standard non rappresenti uno strumento affidabile per la diagnosi del carcinoma prostatico e come, l'esecuzione di prelievi biotici aggiuntivi su lesioni ipoecogene identificate ecograficamente, determini un incremento diagnostico trascurabile [9].

Per superare i limiti diagnostici dell'ecografia convenzionale, sono state studiate tecniche ecografiche più avanzate, tra cui l'elastosonografia, l'ecografia con mezzo di contrasto e il Color-Doppler, utilizzate singolarmente o in combinazione nella cosiddetta ecografia multiparametrica, con risultati promettenti ma ancora non sufficientemente consolidati su larga scala [6]. Tra le metodiche di più recente introduzione rientra il micro-ultrasuono a 29 MHz, caratterizzato da un'elevata risoluzione spaziale e oggetto di crescente interesse nell'ambito della diagnosi del carcinoma prostatico [9].

Una recente metanalisi di studi prospettici ha evidenziato per il micro-ultrasuono una sensibilità complessiva elevata (0,84), a fronte di una specificità più contenuta (0,41). Tali caratteristiche ne

suggeriscono soprattutto un possibile ruolo complementare o di triage, utile anche nei contesti in cui la risonanza magnetica multiparametrica non sia disponibile, risulti controindicata o comporti tempi di attesa prolungati, piuttosto che quello di test diagnostico confermativo utilizzato isolatamente [43]. Un ulteriore impiego della TRUS è rappresentato dalla biopsia di fusione MRI-TRUS (MRI-TRUS fusion biopsy), nella quale l'ecografia non viene utilizzata come metodica diagnostica primaria, ma come guida per il prelievo mirato delle lesioni sospette precedentemente identificate alla risonanza magnetica. Rispetto alla sola biopsia sistematica TRUS-guidata, questo approccio consente una maggiore identificazione dei carcinomi clinicamente significativi e ad alto rischio, con un beneficio documentato sia nei pazienti alla prima biopsia sia in quelli con una precedente biopsia negativa [6, 9, 44].

1.5.5 Tomografia Computerizzata (TC)

Nel percorso diagnostico primario del carcinoma prostatico, la tomografia computerizzata (TC) convenzionale non riveste un ruolo nella caratterizzazione della neoplasia intraprostatica [6, 9]. La metodica presenta infatti una limitata risoluzione di contrasto per i tessuti molli della pelvi, il che non consente un'adeguata valutazione dell'anatomia zonale della ghiandola né una differenziazione affidabile tra parenchima prostatico normale e tessuto neoplastico [6, 9]. Il suo impiego trova invece maggiore applicazione nella stadiazione della malattia, in particolare per la valutazione linfonodale e delle metastasi viscerali nell'ambito dell'imaging convenzionale, nonché nel monitoraggio radiologico dei pazienti con malattia avanzata o metastatica [6, 9].

1.5.6 Risonanza Magnetica multiparametrica (mpMRI)

La risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI) si è affermata come strumento cardine nel percorso diagnostico del carcinoma prostatico, poiché combina informazioni anatomiche e funzionali utili all'identificazione delle lesioni neoplastiche clinicamente significative [6, 45]. Per la stadiazione locale, la mpMRI fornisce inoltre informazioni utili sull'eventuale estensione extracapsulare o sull'invasione delle vescicole seminali [9, 45].

Per standardizzare l'esecuzione tecnica e l'interpretazione della mpMRI è stato sviluppato il Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS), un sistema a punteggio elaborato congiuntamente da American College of Radiology, European Society of Urogenital Radiology e AdMeTech Foundation, pubblicato per la prima volta nel 2012, aggiornato alla versione 2 nel 2015 e successivamente alla versione 2.1 nel 2019 [45]. Il PI-RADS assegna alle sequenze T2-pesate e DWI un punteggio da 1 a 5, mentre la DCE viene classificata come positiva o negativa; tali valutazioni vengono combinate secondo regole gerarchiche predefinite, diverse per zona periferica e zona di transizione, dato che nella prima il ruolo dominante è svolto dalla DWI, mentre nella seconda lo è dalla T2W, per generare una categoria di valutazione complessiva (PI-RADS assessment category) da 1 a 5, che esprime la probabilità crescente di carcinoma prostatico clinicamente significativo [9, 45].

PI-RADS 1: probabilità molto bassa di malattia clinicamente significativa (RM sostanzialmente normale)

PI-RADS 2: probabilità bassa di malattia clinicamente significativa

PI-RADS 3: probabilità intermedia/equivoca
 PI-RADS 4: probabilità alta di malattia clinicamente significativa
 PI-RADS 5: probabilità molto alta di malattia clinicamente significativa
 [45]

Interpretazione orientativa del livello di sospetto

Punteggio PI-RADS	Significato orientativo	Interpretazione generale
1 PI-RADS 1	Molto bassa probabilità di tumore clinicamente significativo	Esame sostanzialmente negativo
2 PI-RADS 2	Bassa probabilità	Lesione probabilmente benigna
3 PI-RADS 3	Probabilità intermedia o dubbia	Risultato incerto, da valutare con PSA, età e rischio individuale
4 PI-RADS 4	Alta probabilità	Lesione sospetta, spesso meritevole di biopsia mirata
5 PI-RADS 5	Molto alta probabilità	Lesione fortemente sospetta

Il punteggio PI-RADS orienta il livello di sospetto e deve essere interpretato dallo specialista nel contesto clinico del paziente.

Figura 5 Il punteggio PI-RADS[46]

Nel 2019 il PI-RADS Steering Committee ha pubblicato la versione 2.1, tuttora standard di riferimento, con l'obiettivo di risolvere ambiguità interpretative emerse nella pratica clinica e ridurre la variabilità inter-osservatore [6, 45]. Le principali modifiche hanno riguardato: una maggiore definizione dei criteri di valutazione delle lesioni della zona centrale e dello stroma fibromuscolare anteriore; l'introduzione di criteri più rigorosi per la valutazione dei noduli della zona di transizione, con l'integrazione della DWI nella determinazione della categoria finale per i noduli "atipici" (T2W score 2, elevati a categoria 3 in presenza di un DWI score ≥ 4); la ridefinizione dei criteri per i punteggi DWI 2 e 3, prima ambigui e fonte di sovrastima delle lesioni indeterminate; e il chiarimento della distinzione tra enhancement positivo e negativo alla DCE [45].

L'accuratezza diagnostica della RM prostatica è stata ampiamente valutata in letteratura. Una metanalisi Cochrane che ha confrontato la RM con biopsie template (≥ 20 prelievi) in pazienti biopsy-naïve o con precedente biopsia negativa ha riportato una sensibilità aggregata del 91% (IC95% 83–95%) e una specificità del 37% (IC95% 29–46%) per la diagnosi di malattia clinicamente significativa (ISUP ≥ 2) [6, 9]. Più recentemente, la metanalisi di Oerther et al. (Radiology, 2024), condotta su 70 studi e oltre 13.000 pazienti, ha confermato questi dati con maggiore granularità: con soglia PI-RADS ≥ 3 considerata positiva, sensibilità del 96% e specificità del 43% a livello paziente; con soglia PI-RADS ≥ 4 , sensibilità dell'89% e specificità del 66% [9, 47]. I tassi di detection del tumore clinicamente significativo (cancer detection rate) risultano progressivamente più elevati nelle categorie PI-RADS a maggiore sospetto, con valori sostanzialmente sovrapponibili per PI-RADS 1 e 2: 6% per PI-RADS 1, 5% per PI-RADS 2, 19% per PI-RADS 3, 54% per PI-RADS 4 e 84% per PI-RADS 5 [9, 47].

Il ruolo della mpMRI come test di triage prima della biopsia, con biopsia mirata in presenza di lesioni sospette e possibilità di evitare la biopsia nei pazienti selezionati con RM negativa, è stato validato da studi prospettici di alto livello di evidenza. Lo studio PROMIS, utilizzando la mappatura template come reference standard, ha mostrato una sensibilità della mpMRI del 93% per il tumore clinicamente significativo, nettamente superiore a quella della biopsia TRUS standard (48%), permettendo potenzialmente a circa un quarto dei pazienti di evitare una biopsia non necessaria [48]. Lo studio randomizzato PRECISION ha confermato che un percorso basato su mpMRI ("MRI pathway"), con biopsia mirata solo in presenza di reperti sospetti, è risultato non inferiore, anzi superiore, alla biopsia sistematica standard nella diagnosi di malattia clinicamente significativa (38% vs 26%), riducendo al contempo la sovradiagnosi di neoplasie clinicamente insignificanti (9% vs 22%) [49]. Ulteriori studi prospettici hanno confermato l'utilità della RM pre-biottica nel ridurre il numero di biopsie non necessarie e la diagnosi di tumori clinicamente insignificanti, evidenziando al tempo stesso come, nei pazienti biopsy-naïve, biopsia mirata e sistematica possano fornire informazioni complementari [6, 49].

Le linee guida EAU 2025 sottolineano come la PSA-density (PSA-D) rappresenti un fattore predittivo indipendente di malattia clinicamente significativa e come la sua combinazione con il punteggio PI-RADS consenta una stratificazione accurata del rischio: sulla base di una metanalisi condotta su oltre 3.000 uomini biopsy-naïve, è stata costruita una matrice di rischio che incrocia categoria PI-RADS (1-2, 3, 4-5) e classi di PSA-D, e che può essere utilizzata per orientare la decisione di eseguire o meno la biopsia, ad esempio, evitandola nei paziente con PI-RADS 1-2 con PSA-D bassa, ed effettuarla sempre in caso di PI-RADS 4-5 indipendentemente dalla PSA-D [9].

Anche le linee guida AIOM 2024, in linea con le raccomandazioni EAU, indicano di eseguire la mpMRI prima della biopsia in tutti i pazienti con sospetto clinico di neoplasia prostatica; in caso di RM positiva, eseguire biopsia combinata (sistematica + mirata) nei pazienti biopsy-naïve e solo mirata in quelli con pregressa biopsia sistematica negativa; in caso di RM negativa, omettere la biopsia se il rischio di malattia è basso (ad es. PSA-D <0,15 ng/mL/cc), eseguendo comunque una biopsia sistematica se il rischio rimane elevato [6].

Nonostante l'ampia validazione, permangono limiti significativi. La riproducibilità inter-osservatore del PI-RADS resta moderata, e la performance dell'esame è influenzata dall'esperienza del radiologo e dal volume di attività del centro [6, 9]. Uno studio multicentrico ha documentato un valore predittivo positivo estremamente variabile tra i centri (dal 25% al 75% circa), a fronte di un valore predittivo negativo più costante (circa 90%) [6]. Anche l'accuratezza della biopsia mirata è influenzata dall'esperienza dell'operatore, come dimostrato dal confronto tra i risultati del trial PRECISION e del successivo trial PRECISE, che pur riproducendo lo stesso disegno sperimentale ha ottenuto un vantaggio dell'MRI pathway nettamente inferiore, con marcata variabilità inter-centro [9]. Per questo motivo, EAU e AIOM sottolineano l'importanza dell'aderenza alle linee guida PI-RADS per l'acquisizione e l'interpretazione dell'esame, nonché della valutazione dei risultati in ambito multidisciplinare con feedback anatomo-patologico, al fine di mantenere nella pratica clinica le performance diagnostiche documentate negli studi [6, 9].

1.5.7 Agobiopsia prostatica

L'agobiopsia prostatica resta il gold standard per la conferma istologica del PCa e per la definizione del grado ISUP [6].

Oggi la RM multiparametrica (RMmp) è raccomandata prima della biopsia come esame di triage ("MRI pathway"), raccomandazione condivisa da EAU 2025 e AIOM 2024. Il razionale nasce dai limiti della biopsia sistematica transrettale (TRUS), per la quale sono stati storicamente riportati tassi di falsi negativi fino al 49% [50] e che nello studio PROMIS ha mostrato una sensibilità del 48% per la malattia clinicamente significativa, rispetto al 93% della RMmp, con valori predittivi negativi rispettivamente del 74% e dell'89%) [6, 48].

Una volta posta indicazione a biopsia, resta da stabilire se eseguire solo il prelievo mirato sulla lesione RM-positiva (target) o affiancarvi il prelievo sistematico. Nei pazienti biopsy-naïve la sola biopsia target sottostima parte della malattia significativa: l'aggiunta della sistematica diagnostica il 4,3-5,2% in più di tumori ISUP ≥ 2 [6, 9], per cui la combinazione resta indicata al primo accertamento, mentre nei pazienti con precedente biopsia negativa può essere utilizzata la sola biopsia mirata. Il trial MULTIPROS ha inoltre mostrato una maggiore detection del carcinoma clinicamente significativo con l'approccio combinato rispetto alla sola biopsia sistematica (62,8% vs 51,4%; OR 1,79) [51]. Il trial FUTURE non ha evidenziato differenze significative fra le tecniche di targeting stesse (fusion, cognitiva, in-bore; $p=0,4$), suggerendo l'assenza di una chiara superiorità di una metodica rispetto alle altre e lasciando la scelta legata anche all'esperienza e alle risorse locali [52].

Un'analisi condotta su 3.006 uomini biopsy-naïve ha dimostrato che, nei pazienti con RM negativa e PSA-D $< 0,10$ ng/mL/cc, il rischio di malattia significativa è del 3-4%, consentendo di considerare l'omissione della biopsia, mentre con PSA-D $> 0,20$ ng/mL/cc il rischio resta del 18-24%, rendendo opportuna una rivalutazione dell'indicazione alla biopsia sistematica [53]

Un'altra metanalisi del 2019 ha dimostrato che non ci sono differenze significative nella capacità diagnostica fra le due vie, ma la transperineale (TP) riduce il sanguinamento rettale (RR 0,02) e la febbre (RR 0,26), a fronte di maggior dolore (RR 1,83) [50].

Il trial PERFECT ha mostrato una maggiore detection delle lesioni posteriori con la via TR, mentre per quelle anteriori è emersa una tendenza favorevole alla TP, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica [54]. Nonostante una performance diagnostica complessivamente comparabile, le EAU raccomandano fortemente la via TP come approccio preferenziale, mentre le linee guida AIOM la indicano come via da preferire, principalmente per il minor rischio settico (0,1% vs 0,9%) e per ragioni di antimicrobial stewardship [6, 9].

In sintesi, il percorso raccomandato prevede:

- RMmp prima della biopsia;
- Biopsia combinata nei naïve con RM positiva;
- Sola target nei ribiopsati;
- Omissione della biopsia con RM negativa e basso rischio tenendo conto della PSA-D e degli altri fattori clinici;
- Via transperineale preferenziale,

con l'obiettivo di ridurre le biopsie non necessarie e la diagnosi di malattia clinicamente insignificante, mantenendo un'elevata capacità di identificare i tumori clinicamente significativi [6, 9].

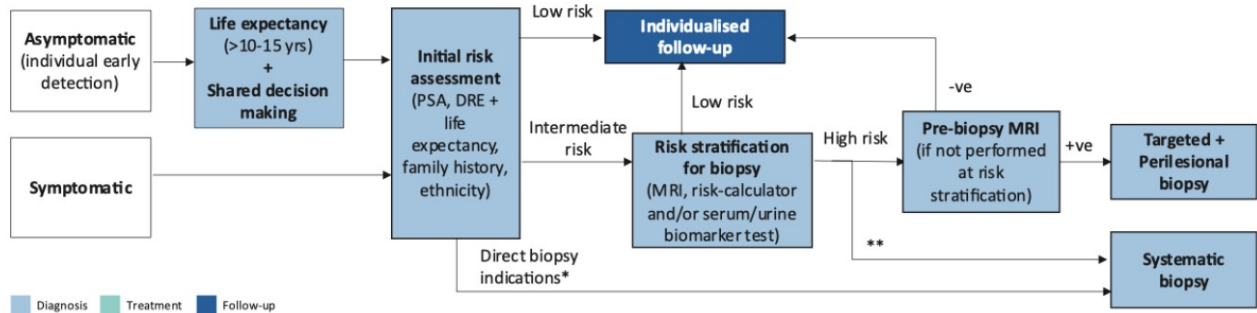


Figura 6 Algoritmo decisionale per l'indicazione alla biopsia prostatica [9]

1.6 STADIAZIONE

La stadiazione rappresenta il processo attraverso cui si definisce con precisione l'estensione anatomica della malattia neoplastica: è un passaggio fondamentale sia per formulare un giudizio prognostico affidabile, sia per orientare la scelta della strategia terapeutica più appropriata [6, 9]. Tuttavia, gli strumenti di stadiazione clinica possono sottostimare l'effettiva estensione della neoplasia rispetto a quanto evidenziato dall'esame anatomopatologico post-chirurgico; in letteratura sono stati riportati tassi di sottostadiazione che, secondo le stime riportate, oscillano tra il 50% e il 68% [6].

Nell'ambito della stadiazione secondo il sistema TNM vengono impiegate diverse metodiche, in relazione al parametro da valutare.

La componente locale (T) può essere valutata mediante l'esplorazione digito-rettale, sulla quale si basa formalmente la definizione della categoria cT della classificazione TNM, e mediante la risonanza magnetica multiparametrica, che rappresenta oggi la principale metodica di imaging per la stadiazione locale, pur mantenendo una sensibilità limitata nell'identificazione dell'estensione extracapsulare microscopica [6, 9].

Lo studio dei linfonodi regionali (N) può basarsi su tomografia computerizzata con mezzo di contrasto o su risonanza magnetica, tecniche che tuttavia si fondano su criteri dimensionali e morfologici e mostrano una sensibilità piuttosto contenuta, inferiore al 40%; per questo motivo la linfadenectomia pelvica, in particolare nella sua variante estesa, rimane una procedura importante per ottenere un'accurata stadiazione patologica linfonodale nei pazienti selezionati, fornendo informazioni stadiative e prognostiche più accurate rispetto all'imaging convenzionale. La PET/TC con traccianti diretti contro il PSMA ha assunto un ruolo crescente nello staging, mostrando una

sensibilità superiore rispetto a TC e RM nell'identificazione delle metastasi linfonodali, pur non consentendo di escludere completamente la presenza di micrometastasi [6, 9].

Per la malattia a distanza (M), le tecniche convenzionalmente impiegate comprendono la scintigrafia ossea total-body e la tomografia computerizzata con mezzo di contrasto; a queste si affiancano oggi metodiche di imaging molecolare, in particolare la PET/TC con traccianti diretti contro il PSMA, che ha dimostrato un'accuratezza diagnostica superiore rispetto al work-up convenzionale nell'identificazione sia delle metastasi scheletriche sia delle localizzazioni linfonodali e può essere utilizzata, quando disponibile, nello staging dei pazienti appartenenti alle categorie di rischio per le quali è indicata [6, 9].

1.6.1 Ruolo dell'esplorazione rettale

L'esplorazione digito-rettale (ER) costituisce, all'interno della classificazione TNM, l'unico elemento su cui si fonda formalmente l'attribuzione della categoria cT, poiché né i reperti di imaging né i dati biotici concorrono attualmente alla definizione ufficiale dello stadio T clinico [9].

La riproducibilità e l'accuratezza stadiativa dell'ER sono state valutate in diversi studi: uno studio prospettico che ha confrontato quattro esaminatori nell'assegnazione dello stadio clinico ha documentato una concordanza interosservatore modesta, con un indice Kappa pari a 0,31 per le sottocategorie (T1c, T2a, T2b, T2c, T3a) e a 0,41 per le categorie principali (T1, T2, T3); anche la concordanza con lo stadio patologico definitivo, ottenuto dopo prostatectomia radicale, risultava limitata, con un tasso di sottostadiazione dell'estensione extracapsulare che, anche nell'esaminatore più esperto, raggiungeva il 37% [55].

In linea con questi risultati, le linee guida riportano una minore accuratezza della stadiazione clinica rispetto a quella patologica post-chirurgica, con percentuali di sottostadiazione stimate tra il 50% e il 68% [6].

Nel confronto con le metodiche di imaging, la risonanza magnetica multiparametrica ha dimostrato una sensibilità superiore all'ER nell'identificare la malattia extraprostatica (51% contro 12%), pur con una specificità inferiore, risultando quindi più sensibile nella valutazione dell'estensione extraprostatica [9]; l'ER conserva tuttavia un ruolo complementare nel percorso diagnostico e, se eseguita prima della biopsia, consente di disporre della valutazione clinica dello stadio T prima della procedura biotica [34]. Anche nei pazienti con PSA inferiore a 4 ng/mL, tra i soggetti con ER patologica sottoposti successivamente a prostatectomia radicale, l'87,5% presentava una malattia confinata alla prostata (stadio patologico T2), dato che evidenzia come, pur con i suoi limiti di riproducibilità, l'ER possa fornire informazioni utili nella caratterizzazione iniziale della neoplasia [35].

1.6.2 Ecografia Transrettale (TRUS)

L'ecografia transrettale (TRUS) presenta oggi un ruolo limitato nella stadiazione locale del carcinoma prostatico [9].

Storicamente la TRUS ha rappresentato la metodica di imaging più diffusa per lo studio della prostata, grazie a costi contenuti, ampia disponibilità e possibilità di esame in tempo reale, ma la sua accuratezza nella definizione dell'estensione extracapsulare (T3) resta limitata e presenta un'ampia variabilità tra gli studi, con sensibilità, specificità e accuratezza complessiva rispettivamente del 50–92%, 46–91% e 58–86% per la malattia extracapsulare, e con una sensibilità ancora più bassa (22–60%) per il coinvolgimento delle vescicole seminali, con specificità dell'88% e accuratezza del 78% [56].

I segni ecografici tradizionalmente considerati sospetti per superamento capsulare comprendono la protrusione o l'irregolarità del contorno ghiandolare e lo stranding ipoecogeno del grasso periprostatico; tali reperti, come altre alterazioni ecografiche sospette, presentano tuttavia una specificità limitata e possono sovrapporsi a condizioni benigne, quali prostatite e iperplasia prostatica [56].

In una casistica monocentrica, l'identificazione ecografica del rapporto tra fascia di Denonvilliers e capsula prostatica ha consentito di ottenere un tasso di rilevamento del 95% dell'estensione tumorale a questa struttura anatomica, dato che suggerisce le potenzialità della metodica quando eseguita da operatori esperti, pur derivando da una casistica limitata [57].

Un confronto diretto tra TRUS B-mode e risonanza magnetica endorettale T2 pesata, condotto da un singolo operatore ecografico con oltre 25 anni di esperienza, ha mostrato un'accuratezza diagnostica numericamente superiore per la TRUS rispetto alla RM (Az 0,81 vs 0,69–0,70), sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa: tale risultato deve tuttavia essere interpretato considerando l'elevata esperienza del singolo operatore ecografico e non dimostra una superiorità della TRUS rispetto alla RM [58].

Le attuali linee guida internazionali attribuiscono alla TRUS un ruolo limitato nella stadiazione locale: la classificazione clinica cT si basa esclusivamente sull'esplorazione rettale, mentre le tecniche ecografiche più avanzate non sono state ancora valutate in studi di grandi dimensioni per questo specifico impiego. L'ecografia addomino-pelvica trova un impiego complementare nella malattia localmente avanzata per la valutazione dell'invasione vescicale o rettale [9].

Anche le linee guida AIOM definiscono "discutibile" l'impiego della TRUS a fini stadiativi, nonostante i progressi tecnologici e l'introduzione dei mezzi di contrasto ecografici, e riconoscono alla risonanza magnetica multiparametrica un ruolo importante nella stadiazione locale, pur con una sensibilità non ottimale (57%) a fronte di una buona specificità (91%) nell'identificazione della malattia extraprostatica [6].

1.6.3 Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)

La risonanza magnetica multiparametrica (mpRM) rappresenta oggi la principale metodica di imaging per la stadiazione locale (T) del carcinoma prostatico, fornendo informazioni utili sulla presenza di estensione extraprostatica e infiltrazione delle vescicole seminali; la sequenza T2 pesata costituisce il cardine della valutazione locale, integrata da diffusione (DWI) e studio dinamico dopo contrasto (DCE) [9, 59]. Le evidenze disponibili mostrano generalmente un'elevata specificità associata a una sensibilità moderata: la metanalisi di de Rooij ha riportato una specificità del 91% e una sensibilità del 57% per l'ECE, mentre una metanalisi più recente sulla RM multiparametrica completa ha rilevato una sensibilità del 55% e una specificità dell'87% [9, 60].

L'impiego di apparecchiature a 3T e delle sequenze funzionali può contribuire a migliorare l'accuratezza diagnostica; anche la lunghezza del contatto tra tumore e capsula rappresenta un utile parametro predittivo dell'estensione extraprostatica, sebbene il valore soglia ottimale rimanga ancora discusso. L'accordo interosservatore nella valutazione dei segni di estensione extraprostatica rimane variabile, con valori di kappa riportati tra 0,41 e 0,68 [9, 59].

Per quanto riguarda la stadiazione linfonodale (N), la RM presenta invece importanti limitazioni, poiché la valutazione basata su criteri dimensionali e morfologici non consente di identificare con affidabilità le micrometastasi linfonodali; i linfonodi pelvici con asse corto superiore a 8 mm sono generalmente considerati sospetti, ma la sensibilità della RM convenzionale rimane inferiore al 40%, con valori storicamente riportati intorno al 39% a fronte di una specificità dell'82%, poiché una quota rilevante dei linfonodi metastatici presenta dimensioni inferiori alle soglie convenzionalmente utilizzate [9, 59].

A causa di tali limitazioni, nonostante i tentativi di affinare la caratterizzazione linfonodale mediante l'analisi quantitativa del coefficiente di diffusione apparente (ADC), la linfadenectomia pelvica estesa (ePLND) rimane la procedura più accurata per la stadiazione patologica dello stato linfonodale; un reperto negativo alla RM non consente infatti di escludere la presenza di micrometastasi e, da solo, non giustifica l'omissione della linfadenectomia nei pazienti per i quali questa sia indicata [9, 59]. Le linee guida AIOM confermano che la RM, analogamente alla TC, consente una valutazione indiretta dell'interessamento dei linfonodi regionali, comprendenti principalmente le stazioni otturatorie, iliache interne ed esterne e presacrali, ma le metastasi linfonodali pelviche sono nella maggioranza dei casi asintomatiche e spesso microscopiche, potendo pertanto sfuggire anche alle metodiche di imaging [6].

La PSMA-PET/TC ha dimostrato una sensibilità superiore alla RM e alla TC nella stadiazione linfonodale, con sensibilità del 77% e specificità del 97% nell'analisi per paziente e valori rispettivamente del 75% e 99% nell'analisi per lesione, pur potendo non identificare metastasi di piccole dimensioni al di sotto della propria risoluzione spaziale [9].

Anche per la stadiazione a distanza (M), il work-up convenzionale, costituito da TC addome/pelvi combinata con scintigrafia ossea, presenta alcuni limiti diagnostici; per la scintigrafia ossea sono state riportate una sensibilità del 79% e una specificità dell'82%, con una variabilità interpretativa legata anche all'esperienza dell'osservatore [9].

La RM whole-body, grazie alla capacità di rilevare l'infiltrazione midollare ossea prima ancora del rimodellamento osseo visibile alla scintigrafia, ha dimostrato per la rilevazione delle metastasi ossee una sensibilità del 97% e una specificità del 95%, rispetto rispettivamente al 79% e all'82% della scintigrafia ossea, risultando inoltre in grado di fornire contestualmente informazioni sull'interessamento linfonodale e sulle metastasi viscerali [59].

Le linee guida AIOM sottolineano come la RM whole-body, integrata con sequenze in diffusione e standardizzabile secondo il sistema MET-RADS-P, offra prestazioni diagnostiche superiori a TC e scintigrafia nell'identificazione delle metastasi ossee [6]. La PET/TC con PSMA ha inoltre dimostrato prestazioni superiori rispetto all'imaging convenzionale: nello studio randomizzato multicentrico proPSMA, la PET/TC con ^{68}Ga -PSMA-11 ha mostrato un'accuratezza superiore del 27% rispetto alla TC associata alla scintigrafia ossea nell'identificazione combinata delle metastasi linfonodali e a distanza, con minori reperti equivoci e minore esposizione radiante [9].

Le linee guida EAU evidenziano come la stadiazione non invasiva N ed M sia un settore in rapida evoluzione e come PSMA-PET/TC e RM whole-body consentano una rilevazione più sensibile delle metastasi linfonodali e ossee rispetto al work-up convenzionale con TC addomino-pelvica e scintigrafia ossea; rimane tuttavia ancora da definire pienamente l'impatto terapeutico della riclassificazione ottenuta mediante queste metodiche più sensibili [9].

1.6.4 Tomografia Computerizzata (TC)

Per quanto riguarda la stadiazione locale, la tomografia computerizzata (TC) è una tecnica di limitata accuratezza: a causa della ridotta risoluzione di contrasto per i tessuti molli, l'anatomia zonale della ghiandola non è riconoscibile e non vi è alcuna differenza densitometrica tra tessuto neoplastico e tessuto sano [6]. Le linee guida EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG confermano che la categoria cT della classificazione TNM si basa esclusivamente sull'esplorazione rettale digitale e non sull'imaging e che, nei tumori localmente avanzati, la TC o l'ecografia addomino-pelvica possono evidenziare l'invasione rettale o vescicale e la dilatazione delle vie escrettrici superiori [9]. Tale limite trova conferma anche nella review di Daryanani e Turkbey (2022), secondo cui la TC risulta inadeguata per un'accurata valutazione dell'estensione locale della neoplasia, ambito nel quale la risonanza magnetica offre una migliore caratterizzazione dei tessuti molli [9, 61].

Nella stadiazione linfonodale (parametro N), la TC con mezzo di contrasto viene tradizionalmente impiegata insieme alla risonanza magnetica, ma la sua accuratezza diagnostica resta limitata [6]. L'interpretazione si basa principalmente su criteri dimensionali e morfologici (convenzionalmente un diametro dell'asse corto superiore a 8 mm in sede pelvica e a 10 mm extrapelvica) soglie che, se abbassate per aumentare la sensibilità, determinano parallelamente una riduzione della specificità [9]. Le linee guida EAU riportano per TC e RM una sensibilità inferiore al 40%; inoltre, il tasso di rilevamento mediante TC dell'invasione linfonodale microscopica è inferiore all'1% nei pazienti con ISUP Grade Group <4, PSA <20 ng/mL o malattia localizzata [9].

Dati analoghi sono stati riportati nella metanalisi di Hövels et al. (2008), nella quale l'analisi relativa alla TC comprendeva 18 studi per un totale di 1.024 pazienti: la sensibilità aggregata era del 42% (IC 95%: 26–56%) e la specificità dell'82% (IC 95%: 80–83%), valori sostanzialmente equivalenti a

quelli della RM (39% e 82%); gli autori concludevano che l'affidamento esclusivo a TC o RM potesse fornire una rappresentazione non accurata del reale stato linfonodale e conseguentemente influenzare le decisioni terapeutiche [62]. Anche le linee guida ASCO di Trabulsi et al. (2020) e la review di Daryanani e Turkbey (2022) riportano per la TC una sensibilità del 42%, rispettivamente con IC 95% del 20–56% [63] e del 26–56% [61]; tale limitazione è legata soprattutto all'utilizzo delle dimensioni linfonodali come criterio di malignità, poiché oltre la metà dei linfonodi metastatici può presentare un diametro inferiore a 1 cm [61].

A causa della limitata accuratezza di TC e RM nella determinazione clinica del parametro N, la linfadenectomia pelvica estesa (ePLND) conserva un importante ruolo nella stadiazione patologica linfonodale [6, 9], un concetto ribadito anche da Cheung et al. (2020), i quali osservano che la TC e la RM, caratterizzate rispettivamente da sensibilità del 42% e del 39% e da una specificità dell'82% per entrambe, non consentono di sostituire in modo affidabile la dissezione linfonodale pelvica estesa nei pazienti selezionati per tale procedura, sebbene anche quest'ultima non abbia dimostrato in modo definitivo un beneficio oncologico o di sopravvivenza [64].

Per quanto concerne la ricerca di metastasi a distanza (parametro M), la TC con mezzo di contrasto dell'addome e della pelvi, abbinata alla scintigrafia ossea, costituisce il work-up di imaging convenzionale, sebbene metodiche più sensibili, in particolare la PSMA-PET/TC, siano oggi raccomandate quando disponibili nelle categorie di rischio appropriate [6, 9].

Il limite principale della TC in ambito scheletrico risiede nella necessità che si verifichi una sostanziale alterazione della struttura ossea prima che alcune lesioni diventino evidenti, rendendo la metodica poco sensibile nelle fasi precoci di malattia metastatica ossea; analogamente, la valutazione linfonodale è limitata dalla dipendenza da criteri dimensionali e morfologici, che non consentono di distinguere con affidabilità linfonodi reattivi da linfonodi metastatici né di identificare micrometastasi in linfonodi di dimensioni normali [61, 63]. Inoltre, le linee guida EAU sottolineano la bassa resa diagnostica dell'imaging convenzionale nei pazienti asintomatici con recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale: soltanto l'11–14% di questi pazienti presenta una TC positiva, mentre per la scintigrafia ossea la probabilità di positività è inferiore al 5% quando il PSA è <7 ng/mL [9].

Alla luce dei limiti dell'imaging convenzionale, le tecniche di imaging molecolare di nuova generazione trovano oggi indicazione in specifici scenari clinici, in particolare nei pazienti ad alto o altissimo rischio e nei pazienti con recidiva biochimica candidati a trattamento di salvataggio; la PSMA-PET/TC, quando disponibile, può integrare o sostituire il work-up convenzionale con TC e scintigrafia ossea, avendo dimostrato una maggiore accuratezza diagnostica nell'identificazione del coinvolgimento linfonodale e delle metastasi a distanza [6, 9, 63].

1.6.5 Scintigrafia ossea

La scintigrafia ossea non svolge alcun ruolo nella stadiazione locale del carcinoma prostatico, ma rappresenta una delle metodiche convenzionali storicamente più utilizzate per la valutazione delle metastasi scheletriche nell'ambito della stadiazione M, tradizionalmente abbinata alla TC con mezzo di contrasto [6, 9, 65].

La scintigrafia total-body con ^{99m}Tc -difosfonati presenta una sensibilità relativamente elevata (85–95%) ma una specificità limitata, poiché l'accumulo del tracciante riflette l'attività osteoblastica reattiva peri-lesionale e non è tumore-specifico [6]. Le metanalisi riportate da Luining et al. (2021) mostrano, a livello di paziente, valori di sensibilità e specificità rispettivamente dell'83%/62% e del 79%/82%, con performance diagnostiche inferiori nelle analisi per singola lesione; dati analoghi (79%/82%) sono riportati anche dalle linee guida EAU (2025), che sottolineano come la resa diagnostica dipenda da stadio clinico, PSA e grado ISUP e come la limitata specificità possa determinare reperti falsamente positivi in presenza di alterazioni scheletriche benigne [9, 65].

L'indicazione alla scintigrafia ossea dipende pertanto dal rischio clinico di metastasi scheletriche: le linee guida AIOM (2024) la raccomandano in presenza di stadio T1 con PSA >20 ng/mL, T2 con PSA >10 ng/mL o Gleason ≥ 8 , stadi cT3-cT4, o in presenza di sintomi scheletrici, evitandola nei pazienti a basso rischio asintomatici. In uno studio retrospettivo monocentrico del 2019 condotto su 296 pazienti, la scintigrafia è risultata positiva solo nel 3,7% dei casi, tutti appartenenti ai gruppi di rischio intermedio o alto secondo D'Amico; sulla base di questi risultati, gli autori proponevano di riservarne l'esecuzione ai pazienti a rischio intermedio o alto oppure in presenza di sintomi clinici suggestivi [66]. Dati aggregati della letteratura, riportati anche da Luining et al., mostrano inoltre una positività del 2,3% nei pazienti con PSA <10 ng/mL e una marcata differenza nel tasso di rilevamento delle metastasi tra malattia organo-confinata (6,4%) e localmente avanzata (49,5%) [65].

La PET/TC con traccianti diretti contro il PSMA ha dimostrato un'accuratezza diagnostica superiore rispetto alla scintigrafia ossea convenzionale nella ricerca delle metastasi scheletriche. Una metanalisi del 2021, condotta su tre studi per un totale di 215 pazienti, riporta per la PET/TC con ^{68}Ga -PSMA valori massimi di sensibilità e specificità del 96% e 100% (rispetto al 92% e 96% della scintigrafia convenzionale), con un'AUC superiore (0,826 vs 0,714), a supporto della maggiore accuratezza diagnostica della metodica molecolare [67].

Ulteriori evidenze documentano metastasi ossee non identificate dalla scintigrafia ma rilevate dalla PET/TC con PSMA [65], mentre uno studio prospettico randomizzato multicentrico ha mostrato per la PET/TC con ^{68}Ga -PSMA-11 un'accuratezza superiore del 27% rispetto all'imaging convenzionale nella stadiazione primaria dei pazienti ad alto rischio [9, 65]. La scintigrafia ossea mantiene tuttavia un ruolo nell'ambito dell'imaging convenzionale, anche in ragione della sua ampia disponibilità e dei costi relativamente contenuti; nelle attuali linee guida, la PSMA-PET/TC è invece raccomandata, quando disponibile, per lo staging metastatico dei pazienti ad alto rischio o con malattia localmente avanzata e può essere utilizzata anche in altri gruppi di rischio selezionati. Rimane da definire pienamente l'impatto terapeutico della riclassificazione determinata dalla maggiore sensibilità delle nuove metodiche di imaging [6, 9].

1.6.6 Linfadenectomia pelvica

La linfadenectomia pelvica (PLND) rappresenta la procedura più accurata per la stadiazione patologica dei linfonodi regionali nel carcinoma prostatico, poiché l'accuratezza diagnostica delle tecniche di imaging convenzionale (TC, RM) resta limitata [6, 9]. La forma estesa (ePLND), che prevede la rimozione sistematica dei linfonodi otturatorî, iliaci esterni e iliaci interni, può essere

ulteriormente ampliata, in template più estesi, alle stazioni iliache comuni e presacrali, consentendo un detection rate superiore rispetto alla dissezione limitata alla sola fossa otturatoria, che può non identificare una quota significativa delle metastasi linfonodali rilevabili con dissezioni più estese [6, 68].

Diversi studi retrospettivi hanno evidenziato una relazione tra il numero assoluto di linfonodi asportati (NRN) e la probabilità di identificare un coinvolgimento linfonodale: sono state proposte soglie comprese tra 10 e 20 linfonodi per ottenere una stadiazione adeguata, sebbene non esista un numero minimo universalmente condiviso, con tassi di rilevamento dell'invasione linfonodale che aumentano progressivamente all'aumentare del NRN [68, 69].

Le linee guida EAU raccomandano con forza (“strong”) l'esecuzione di una ePLND quando si decide di procedere a linfadenectomia, riconoscendone il valore soprattutto diagnostico e prognostico più che terapeutico [9]. L'indicazione alla PLND viene definita sulla base del rischio stimato di invasione linfonodale mediante nomogrammi predittivi, come il Briganti, utilizzando comunemente una soglia intorno al 5%; ciò riguarda soprattutto i pazienti con rischio intermedio sfavorevole, alto o molto alto [6, 9, 69].

Il beneficio terapeutico della ePLND rimane invece controverso: alcuni studi retrospettivi hanno suggerito un possibile vantaggio oncologico in sottogruppi selezionati, mentre studi randomizzati e revisioni sistematiche non hanno dimostrato in modo consistente un beneficio in termini di recidiva biochimica o sopravvivenza rispetto a dissezioni meno estese; nel complesso, il valore della ePLND appare quindi consolidato soprattutto sul piano stadiativo e prognostico, mentre il suo beneficio terapeutico resta non definitivamente dimostrato [9, 68-70].

In particolare, i due principali trial randomizzati disponibili non hanno dimostrato un beneficio significativo della ePLND rispetto alla IPLND nella popolazione complessiva: lo studio di Touijer et al. non ha mostrato differenze significative in termini di recidiva biochimica tra IPLND ed ePLND, mentre lo studio di Lestingi et al. ha evidenziato in un'analisi esplorativa di sottogruppo un beneficio della ePLND nei pazienti con grado ISUP 3–5, suggerendo un possibile vantaggio nei tumori biologicamente più aggressivi, dato che richiede tuttavia ulteriore conferma [69].

A fronte di un beneficio terapeutico non definitivamente dimostrato, la ePLND comporta un aumento non trascurabile della morbidità perioperatoria, in particolare per quanto riguarda linfoceli, linfedema ed eventi tromboembolici [9].

Nei pazienti con malattia pN1 riscontrata dopo ePLND, le linee guida EAU propongono tre possibili strategie di gestione, da discutere in base al carico di malattia riscontrato: terapia ormonale adiuvante da sola, terapia ormonale associata a radioterapia adiuvante, oppure sola osservazione nei casi con non più di due linfonodi positivi e PSA post-operatorio non dosabile [9].

Infine, l'introduzione della PET/TC con PSMA ha aperto la possibilità di una selezione più accurata dei pazienti candidati a ePLND: pur avendo una sensibilità non ottimale (40–58%), la metodica presenta un elevato valore predittivo negativo nei pazienti a rischio intermedio, riportato tra l'87% e il 96%; in questo sottogruppo, una PSMA-PET negativa potrebbe quindi contribuire alla selezione di pazienti nei quali omettere la linfadenectomia, sebbene tale strategia non sia ancora definitivamente validata [71].

1.7 PET

La Tomografia a Emissione di Positroni (PET) è una tecnica di diagnostica per immagini di medicina nucleare che consente la valutazione quantitativa, non invasiva e in vivo dei processi biologici, metabolici e funzionali a livello cellulare e tissutale [72-74].

Rispetto alle metodiche di imaging prevalentemente anatomico, la PET è in grado di evidenziare alterazioni biochimico-funzionali precoci, che possono precedere la comparsa di modificazioni anatomico-strutturali rilevabili con l'imaging convenzionale [72, 74].

La metodica si basa sulla somministrazione endovenosa di radiofarmaci (o traccianti molecolari), costituiti da molecole marcate con radionuclidi emettitori di positroni come ^{18}F , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{68}Ga [72, 73].

Dopo la somministrazione, il radionuclide presente nel radiofarmaco decade rilasciando un positrone (β^+), una particella con massa uguale a quella dell'elettrone e carica elettrica positiva. Il positrone percorre una breve distanza nel tessuto (range positronico, nell'ordine dei millimetri), perde la propria energia cinetica e interagisce con un elettrone circostante. Tale incontro genera il fenomeno dell'annichilazione, durante il quale la massa delle due particelle viene convertita in energia ($E=mc^2$) sotto forma di due fotoni γ da 511 keV emessi in direzioni approssimativamente opposte [72-74].

Il gantry del tomografo è provvisto di anelli concentrici di rivelatori a scintillazione che registrano come eventi di coincidenza la rilevazione quasi simultanea dei due fotoni di annichilazione. Attraverso algoritmi di ricostruzione applicati a un elevato numero di eventi di coincidenza, il sistema ricostruisce immagini tomografiche tridimensionali che rappresentano la distribuzione del radiofarmaco nei diversi distretti corporei, consentendo di ottenere informazioni quantitative sui processi biologici specificamente indagati [72, 73].

La concentrazione del tracciante nelle regioni di interesse viene valutata in modo semi-quantitativo mediante lo Standardized Uptake Value (SUV), un parametro che normalizza la concentrazione di attività misurata nel tessuto rispetto all'attività somministrata e a parametri corporei del paziente, quali massa corporea, massa magra o superficie corporea [75]. Il valore massimo rilevato all'interno di una regione di interesse (SUVmax) rappresenta uno dei parametri semiquantitativi più utilizzati per descrivere l'intensità della captazione; nella PSMA-PET/TC è raccomandato per quantificare la captazione delle lesioni di maggiore interesse clinico [75].

Sebbene la PET sia ampiamente impiegata anche in ambito neurologico (diagnosi e caratterizzazione di patologie neurodegenerative, incluse alcune forme di demenza, o studio di specifici disturbi del movimento) e cardiologico (valutazione della vitalità e della perfusione del miocardio), l'oncologia rappresenta uno dei suoi principali ambiti di applicazione clinica [72-74].

In tale contesto può essere impiegata per:

Caratterizzazione diagnostica delle lesioni: contribuire alla distinzione tra lesioni benigne e neoplasie maligne e alla differenziazione tra tessuto tumorale metabolicamente o biologicamente

attivo e alterazioni post-trattamento, quali necrosi o esiti cicatriziali, in relazione al radiofarmaco utilizzato [72, 73].

Stadiazione e ristadiazione: valutare l'estensione della malattia, l'interessamento linfonodale loco-regionale e la presenza di metastasi a distanza (ossee, linfonodali o viscerali) mediante scansioni whole-body [72, 73, 75].

Monitoraggio terapeutico e rilevazione di recidive: valutare la risposta ai trattamenti in specifici setting oncologici e identificare sedi di recidiva anche in presenza di alterazioni biochimiche precedenti alla comparsa di manifestazioni cliniche o anatomiche, come avviene nel carcinoma prostatico in caso di recidiva biochimica [72, 75].

Pianificazione terapeutica e radioterapia: contribuire all'identificazione di target per biopsie mirate e alla delimitazione biologica dei volumi di interesse per la pianificazione radioterapica [73, 75].

Tuttavia, l'acquisizione PET risente di due importanti limiti fisici:

Attenuazione: riduzione del numero di fotoni rilevati in coincidenza a causa delle interazioni dei fotoni di annichilazione con i tessuti attraversati prima di raggiungere i rivelatori [72, 73].

Scattering (Diffusione): Deviazione della direzione originale dei fotoni per interazione Compton con la materia, che comporta un'errata localizzazione della linea di risposta e una perdita di contrasto [73].

Per correggere tali fenomeni e colmare la limitata risoluzione anatomica della PET, la pratica clinica adotta di norma sistemi ibridi PET/TC, mentre la PET/RM trova applicazione in centri e indicazioni selezionati [73, 75].

La TC integrata fornisce i dati necessari alla correzione dell'attenuazione e permette la co-registrazione delle informazioni anatomiche e funzionali in un'unica sessione di scansione [73, 75]. Le scansioni, tradizionalmente eseguite a passi sequenziali (step-and-shoot), possono essere effettuate anche mediante movimento continuo del lettino (Continuous Bed Motion, CBM), consentendo un'acquisizione continua lungo l'asse corporeo con velocità modulabile in funzione del protocollo di scansione [75].

1.7.1 Radiofarmaci nella PET/CT

L'imaging PET/CT si fonda sull'impiego di radiofarmaci contenenti un radionuclide emittente positroni verso un bersaglio biologico specifico, prodotto mediante ciclotrone o generatore e successivamente incorporato in molecole capaci di raggiungere uno specifico bersaglio biologico [76].

Il radiofarmaco PET più diffusamente utilizzato in oncologia è il ^{18}F -FDG, analogo del glucosio che sfrutta l'iperespressione di GLUT-1 e l'incremento della glicolisi nelle cellule tumorali; tuttavia, la sua scarsa specificità dovuta alla captazione anche in processi flogistici e infettivi, e la bassa avidità in neoplasie a basso metabolismo glicolitico, come il carcinoma prostatico, ne limitano l'impiego in

questo ambito. Accanto ad esso si sono sviluppati traccianti target-specifici: gli analoghi della somatostatina (^{68}Ga -DOTATATE/TOC/NOC) nei tumori neuroendocrini, gli inibitori del fibroblast activation protein (^{68}Ga -FAPI) nelle neoplasie caratterizzate da un'elevata espressione stromale di FAP e il ^{18}F -fluoroestradiolo nel carcinoma mammario ER-positivo [77, 78].

Nel carcinoma prostatico il bersaglio molecolare di riferimento è il PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen), glicoproteina transmembrana di tipo II con attività folato-idrolasica, fisiologicamente espressa a bassi livelli in ghiandole salivari, tubuli renali e intestino, ma fortemente iperespressa nelle cellule del carcinoma prostatico, con livelli generalmente più elevati nelle forme biologicamente aggressive e negli stadi più avanzati [79, 80].

Tra i radiotraccianti PSMA più diffusamente impiegati in clinica, il ^{68}Ga -PSMA-11 (o PSMA-HBED-CC) è radiomarcato con ^{68}Ga , ottenibile mediante generatore $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, e presenta escrezione prevalentemente renale; ad esso si sono affiancati composti fluorurati come ^{18}F -DCFPyL e ^{18}F -PSMA-1007, prodotti in ciclotrone e caratterizzati dalla maggiore emivita fisica del ^{18}F (circa 110 minuti rispetto ai circa 68 minuti del ^{68}Ga), che ne facilita la distribuzione anche a centri privi di ciclotrone in loco [76, 79].

Il ^{18}F -PSMA-1007 si distingue per escrezione epatobiliare anziché urinaria, vantaggiosa nella valutazione della loggia prostatica e periuretrale ma associata a una maggiore frequenza di captazioni ossee benigne falsamente positive; il ^{18}F -DCFPyL mostra invece un detection rate complessivamente sovrapponibile a quello del ^{68}Ga -PSMA-11 nelle metanalisi disponibili [81]. Rispetto ai traccianti di precedente generazione, $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -colina e ^{18}F -fluciclovina, caratterizzati da minore sensibilità diagnostica soprattutto ai bassi valori di PSA, la PET/PSMA presenta un detection rate superiore, in particolare nel setting della recidiva biochimica [78, 80].

Queste evidenze sono recepite dalle principali linee guida internazionali. Lo studio proPSMA, citato sia dalle linee guida EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG 2025 sia dalle linee guida AIOM 2024, ha dimostrato un'accuratezza diagnostica del 92% con PET/TC ^{68}Ga -PSMA-11 rispetto al 65% dell'imaging convenzionale, corrispondente a una differenza di 27 punti percentuali, con una specificità del 98% rispetto al 91% e una riduzione significativa della dose radiante complessiva [6, 9]. Le linee guida EAU indicano la PSMA-PET/TC, se disponibile, per la stadiazione sistemica dei pazienti a rischio intermedio con ISUP grade group 3 e dei pazienti ad alto rischio o con malattia localmente avanzata; nella recidiva biochimica dopo prostatectomia ne raccomandano l'esecuzione per PSA >0,2 ng/mL quando il risultato possa influenzare le successive decisioni terapeutiche, mentre dopo radioterapia è indicata nei pazienti candidabili a trattamento di salvataggio curativo [9]. In questo setting la PSMA-PET presenta un'elevata sensibilità anche a bassi valori di PSA e un detection rate superiore a colina e fluciclovina [6, 9].

Le linee guida AIOM riportano dati concordanti, sottolineando come la PET/PSMA modifichi la gestione clinica in una quota rilevante di pazienti e come possa essere presa in considerazione quale alternativa all'imaging convenzionale nella stadiazione dei pazienti a rischio alto o molto alto; nella recidiva biochimica ne evidenziano il maggiore detection rate rispetto a colina e fluciclovina, soprattutto per PSA <1 ng/mL [6]. Il PSMA assume inoltre un importante ruolo teranostico: nei pazienti con malattia metastatica resistente alla castrazione, captazione PSMA positiva e precedentemente trattati con un ARSI e chemioterapia con taxani, il ^{177}Lu -PSMA-617 ha dimostrato,

nello studio registrativo VISION, un beneficio significativo in sopravvivenza globale e in sopravvivenza libera da progressione radiografica rispetto al solo standard of care [6, 9].

1.7.2 PET/CT con colina nel carcinoma prostatico

La PET/TC con colina (^{11}C o ^{18}F), basata sull'aumentata sintesi di fosfatidilcolina di membrana nelle cellule neoplastiche, ha un ruolo storicamente consolidato ma oggi circoscritto nell'imaging del carcinoma prostatico, essendo stata progressivamente superata dalla PET/TC con PSMA. Nella diagnosi e stadiazione primaria, la sua accuratezza è limitata: la sensibilità per il tumore primitivo intraprostatico è moderata e ampiamente variabile tra gli studi ed è condizionata dalla configurazione tumorale, con scarsa capacità di rilevare microcarcinomi e forme a crescita infiltrativa diffusa o a manicotto sottocapsulare ("rind-like"), e la specificità è ridotta dalla sovrapposizione di captazione con prostatite, IPB e PIN di alto grado, per cui il suo impiego routinario non è raccomandato nella diagnosi primaria [82].

Per la stadiazione linfonodale, le linee guida EAU riportano una sensibilità aggregata di circa il 62% con specificità del 92% (con sensibilità insufficiente per un impiego clinicamente affidabile nei pazienti a rischio intermedio, ma maggiore nei pazienti ad alto e molto alto rischio), mentre le linee guida AIOM la definiscono a "scarsa sensibilità ma buona specificità" [6, 9].

Un recente studio prospettico, randomizzato, multicentrico di fase III, pur interrotto prematuramente, ha tuttavia dimostrato che l'aggiunta della PET/TC con ^{18}F -colina all'imaging convenzionale determina una maggiore sensibilità per l'identificazione delle metastasi linfonodali: utilizzando l'istopatologia della linfadenectomia come standard di riferimento, la sensibilità è risultata del 77,8% nel braccio sperimentale rispetto al 28,6% nel controllo; considerando invece come riferimento l'istopatologia associata al follow-up seriato del PSA, i valori erano 65,6% vs 17,7%, differenza statisticamente significativa. La metodica ha inoltre ridotto di circa l'8% le linfadenectomie estese non necessarie, a fronte di una riduzione della specificità [83].

Il campo di applicazione più solido resta la ristadiatione in caso di recidiva biochimica (BCR) dopo prostatectomia radicale o radioterapia: due metanalisi riportano sensibilità/specificità combinate dell'86-89%/89-93% per tutte le sedi di recidiva [9]. La performance della metodica è tuttavia fortemente dipendente dai livelli di PSA e dalla sede di malattia: la PET/TC con colina può identificare localizzazioni ossee non evidenti alla scintigrafia e presenta una buona capacità di rilevare metastasi regionali e a distanza, mentre nella valutazione della recidiva locale risulta meno sensibile della RM [9]. Studi retrospettivi e prospettici confermano che la performance è fortemente PSA-dipendente: il detection rate scende al 5-24% per PSA <1 ng/ml e sale fino al 67-100% per PSA >5 ng/ml, con impatto sulla gestione clinica nel 18-48% dei pazienti [9]. Nel confronto diretto con l'imaging convenzionale, uno studio ha inoltre documentato, su base lesion-based, una maggiore sensibilità della PET/TC con ^{11}C -colina per le localizzazioni linfonodali e ossee, con sensibilità sovrapponibile per la recidiva locale. Lo studio di Kawanaka et al. riporta infatti detection lesion-based dell'87,1% vs 54,8% per i linfonodi e del 96,9% vs 90,3% per le lesioni ossee, mentre per la recidiva locale i valori erano identici (92,9% vs 92,9%) [84, 85].

Le indicazioni delle linee guida risultano oggi più selettive. Le linee guida AIOM riportano l'impiego della PET/TC con colina in ristadiatione soprattutto in presenza di PSA ≥ 1 ng/mL, PSA doubling

time <6 mesi o PSA velocity >1 ng/mL/anno [6]; le linee guida EAU ne sottolineano invece la marcata dipendenza dal PSA e ne limitano l'impiego ai pazienti candidabili a un trattamento di salvataggio loco-regionale con intento curativo [9].

Nel confronto diretto con i traccianti di nuova generazione, la PET/PSMA mostra un detection rate significativamente superiore, specie a bassi valori di PSA (<1-2 ng/ml), rappresentando oggi la metodica PET di riferimento nella recidiva biochimica quando disponibile [6, 9].

La PET/TC con colina conserva tuttavia un ruolo storico e una solida letteratura a supporto nella stadiazione del carcinoma prostatico, pur con performance fortemente condizionate dai livelli di PSA e con limiti di sensibilità già ampiamente riconosciuti [86]

1.7.3 PET/CT con PSMA nel carcinoma prostatico

Il PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen) è una glicoproteina transmembrana iperespressa nella quasi totalità degli adenocarcinomi prostatici, la cui espressione aumenta ulteriormente nelle forme metastatiche e castrazione-resistenti, mentre risulta solo minimamente rilevabile nell'epitelio duttale prostatico sano [6, 87].

I radiofarmaci diagnostici più utilizzati sono marcati con ^{68}Ga o ^{18}F (es. ^{18}F -DCFPyL, ^{18}F -PSMA-1007) e possono essere prodotti in radiofarmacie ospedaliere dedicate o distribuiti da centri di produzione centralizzati [6, 87]. Dal punto di vista procedurale, il ^{68}Ga -PSMA viene somministrato per via endovenosa a un'attività di circa 1,8–2,2 MBq/kg, con tempo di captazione di circa 60 minuti, idratazione del paziente prima e durante l'attesa, minzione immediatamente precedente all'acquisizione e, laddove appropriato, somministrazione di furosemide per ridurre gli artefatti da accumulo urinario nello scavo pelvico; l'acquisizione PET/TC copre il campo dalla base cranica a metà coscia [87].

Nella malattia ad alto rischio la PET/TC con PSMA ha dimostrato un'accuratezza diagnostica superiore rispetto all'imaging convenzionale (TC addome-pelvi + scintigrafia ossea): nello studio randomizzato di fase III proPSMA, l'accuratezza diagnostica globale della PET/TC con ^{68}Ga -PSMA-11 è risultata del 92% contro il 65% dell'imaging convenzionale, associando una maggiore sensibilità (85% vs 38%) e una specificità superiore (98% vs 91%), una minore esposizione radiante (8,4 vs 19,2 mSv) e un più frequente impatto sulla gestione clinica (28% vs 15%) [6, 9].

Alla luce di queste evidenze, le linee guida internazionali attribuiscono alla metodica differenti gradi di raccomandazione: l'AIOM formula una raccomandazione condizionata a favore nei pazienti a rischio alto o molto alto, mentre l'EAU ne raccomanda l'impiego con grado debole (“weak”) nei pazienti a rischio intermedio con ISUP GG3e con grado forte (“strong”) nella malattia localizzata ad alto rischio o localmente avanzata. [6, 9].

Nell'ambito della stadiazione linfonodale pre-chirurgica, recenti evidenze cliniche hanno dimostrato che, nei pazienti a rischio intermedio, la PSMA-PET ha specificità e valore predittivo positivo significativamente superiori rispetto ai nomogrammi tradizionali (Briganti 2012/2017/2019, MSKCC), con la probabilità teorica di evitare l'84% delle linfadenectomie pelviche estese (ePLND) a fronte di appena lo 0,9% di casi di invasione linfonodale (LNI) misconosciuti [88]; l'integrazione tra

PSMA-PET e nomogramma di Briganti 2017 (cut-off 7%) migliora ulteriormente l'accuratezza predittiva, consentendo teoricamente di evitare fino al 91% delle ePLND [88].

Risultati concordanti emergono da un ampio studio multicentrico internazionale del 2021, condotto su 757 pazienti sottoposti a RARP+ePLND, ha validato esternamente i modelli di Briganti (2017 e 2019) e MSKCC dimostrando che l'inclusione del reperto PSMA-PET (odds ratio 8,1–13,3) incrementa in modo significativo l'AUC di tutti e tre i modelli (da 0,70, 0,71 e 0,76 rispettivamente a 0,76, 0,77 e 0,82) e ne accresce il beneficio clinico netto all'analisi di curva decisionale [89].

Nella ristadiatione per recidiva biochimica dopo trattamento primario con intento radicale, la PSMA-presents un detection rate complessivamente superiore a quello della PET con colina radiomarcata, in particolare per i bassi valori sierici di PSA. Una metanalisi del 2019 (5 studi, 257 pazienti) riporta un detection rate complessivo del 78% per la PSMA-PET contro il 56% della colina-PET, con una differenza statisticamente significativa nel sottogruppo con $PSA \leq 1$ ng/mL (54% vs 27%), mentre per valori di $PSA > 1$ ng/mL la superiorità della PSMA-PET tende ad attenuarsi [90].

Le linee guida EAU riportano, per la ^{18}F -PSMA-PET/TC nella recidiva biochimica, valori aggregati di sensibilità, specificità e AUC rispettivamente di 0,93, 0,94 e 0,96, sottolineando il netto vantaggio rispetto alla colina per $PSA < 1$ ng/mL. In uno studio prospettico randomizzato di fase III citato dalle linee guida, il detection rate complessivo è risultato dell'84% con PSMA rispetto al 69% con colina, mentre nei pazienti con $PSA \leq 1$ ng/mL i valori erano 61,8% e 39,5%, rispettivamente [9]. Le linee guida AIOM evidenziano inoltre l'impatto favorevole della metodica nella pianificazione della radioterapia di salvataggio, in cui l'imaging con PET-PSMA induce modifiche al target di trattamento fino al 19% dei casi [6]. Nella BCR, le EAU raccomandano la PSMA-PET/TC dopo prostatectomia per $PSA > 0,2$ ng/mL quando il risultato possa influenzare le successive decisioni terapeutiche; qualora la PSMA-PET/TC non sia disponibile, per $PSA \geq 1$ ng/mL possono essere impiegate PET/TC con fluciclovina o colina. Dopo radioterapia, nei pazienti candidabili a trattamento di salvataggio curativo, possono essere utilizzate PSMA-PET/TC, se disponibile, oppure PET/TC con fluciclovina o colina. [6, 9].

La PSMA-PET è anche uno strumento fondamentale per la selezione dei pazienti candidabili alla terapia radiorecettoriale con ^{177}Lu -PSMA-617 nel carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) [87, 91]. Uno dei primi studi prospettici di fase II, condotto su 30 pazienti pesantemente pretrattati e selezionati mediante dual imaging PSMA/FDG-PET, ha documentato una risposta biochimica (calo del $PSA \geq 50\%$) nel 57% dei pazienti, tossicità dominata da xerostomia di grado 1 (87%), miglioramento del dolore e della qualità di vita, con sopravvivenza libera da progressione del PSA di 7,6 mesi e sopravvivenza globale mediana di 13,5 mesi [91].

Tali risultati preliminari sono stati consolidati da trial randomizzati successivi: lo studio di fase III VISION ha confermato che l'aggiunta di ^{177}Lu -PSMA-617 alla terapia standard in pazienti PSMA-positivi pretrattati con ARSI e taxani prolunga significativamente sia la sopravvivenza globale (15,3 vs 11,3 mesi) sia la rPFS (8,7 vs 3,4 mesi); lo studio di fase II TheraP ha confrontato ^{177}Lu -PSMA-617 con cabazitaxel in pazienti selezionati per elevata captazione PSMA e assenza di discordanza FDG/PSMA, mostrando maggiore risposta del PSA (66% vs 44%) e migliore rPFS con minore tossicità G3-4; infine il trial PSMAfore ha esteso le evidenze di efficacia a pazienti taxane-naïve con mCRPC progredito dopo un ARPI, confermando un vantaggio di rPFS (11,6 vs 5,6 mesi) [6, 9].

Alla luce di tali evidenze, l'EAU raccomanda con forza il ^{177}Lu -PSMA-617 nei pazienti con mCRPC già sottoposti a trattamento e con una o più lesioni metastatiche ad elevata espressione di PSMA alla PET/TC diagnostica [9], mentre l'AIOM lo propone in terza linea come alternativa condizionata a cabazitaxel, dando atto che al momento della stesura delle linee guida 2024 il radiofarmaco non risultava ancora rimborsato dal SSN in Italia [6].

Nel percorso teranostico, la PSMA-PET riveste quindi un ruolo centrale nella documentazione dell'espressione del bersaglio e nella selezione dei pazienti candidabili alla terapia radioligandica; in specifici protocolli, la FDG-PET può essere associata per identificare eventuali lesioni discordanti FDG-positive/PSMA-negative, suggestive di malattia dedifferenziata [6, 87].

1.8 TRATTAMENTO

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

La scelta terapeutica nel carcinoma prostatico deve tenere conto non solo delle caratteristiche della neoplasia, ma anche dell'aspettativa di vita e dello stato di salute generale del paziente. In particolare, soprattutto nei pazienti più anziani, l'età anagrafica non dovrebbe essere considerata isolatamente, ma valutata insieme alla presenza di comorbidità, al grado di autonomia funzionale e alla fragilità complessiva [92, 93]

Dal punto di vista oncologico, i principali sistemi di stratificazione del rischio, tra cui NCCN, D'Amico, AUA/ASTRO ed EAU, utilizzano principalmente il valore del PSA, lo stadio clinico e il Gleason score/Grade Group ISUP, pur differendo nel numero e nella definizione delle categorie prognostiche [93, 94]. Il sistema NCCN distingue infatti classi di rischio molto basso, basso, intermedio, alto e molto alto, mentre altri sistemi adottano classificazioni più sintetiche in rischio basso, intermedio e alto, con ulteriore distinzione del rischio intermedio in favorevole e sfavorevole in alcune classificazioni più recenti [93, 94].

TABLE 2 Prognostic risk groups for prostate cancer.^a

Risk group	PSA, ng/mL	Gleason score	Clinical stage
Five-tier classification according to NCCN			
Very low risk	<10	≤6 (grade group 1)	T1c
Low risk	<10	≤6 (grade group 1)	T1c–T2a
Intermediate risk	10–20	7 (grade group 2–3)	T2b–T2c
High risk	>20	8–10 (grade group 4–5)	T3–T4
Very high risk	>40	8–10 (grade group 4–5)	T3–T4
Three-tier risk classification according to AUA/ASTRO (Eastham 2022 ¹⁴⁰), other proposed three-tier classifications have been described (D'Amico 1998, ¹¹⁴ Tward 2024, ¹¹⁵ European Association of Urology 2024 ¹⁴¹)			
Low risk	<10 and	≤6 (grade group 1) and	T1–T2a
Intermediate risk	10–20 or	7 (grade group 2–3) or	T2b–T2c
High risk	>20 or	8–10 (grade group 4–5) or	≥T3a

Abbreviations: ASTRO, American Society for Radiation Oncology; AUA, American Urological Association; PSA, prostate-specific antigen.

^aAdditional clinical and pathologic features are also considered in National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk stratification. Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer V.1.2025. © 2024 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of NCCN. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to [NCCN.org](https://www.nccn.org). The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data become available.

Fig

ura 7, Gruppi di rischio prognostico per il carcinoma prostatico [93]

Accanto al rischio oncologico, un ruolo determinante nella scelta terapeutica è svolto dallo stato di salute generale, soprattutto considerando che l'età mediana alla diagnosi di carcinoma prostatico è di circa 66 anni, mentre quella dei pazienti che muoiono per la malattia è di circa 80 anni [92]. Le raccomandazioni SIOG sottolineano che nei pazienti anziani, in particolare a partire dai 75 anni, le decisioni terapeutiche dovrebbero essere basate sullo stato di salute individuale e non sulla sola età cronologica. La valutazione iniziale può avvalersi del G8, utilizzato per identificare i pazienti che necessitano di un approfondimento geriatrico, mentre il Mini-Cog consente di individuare eventuali deficit cognitivi rilevanti ai fini decisionali [92]. Sulla base della valutazione geriatrica, i pazienti vengono distinti in fit, candidabili alle stesse opzioni terapeutiche dei pazienti più giovani; vulnerabili, nei quali interventi geriatrici mirati possono consentire l'accesso al trattamento standard; e frail, per i quali è più appropriato un trattamento adattato o a finalità palliativa [92].

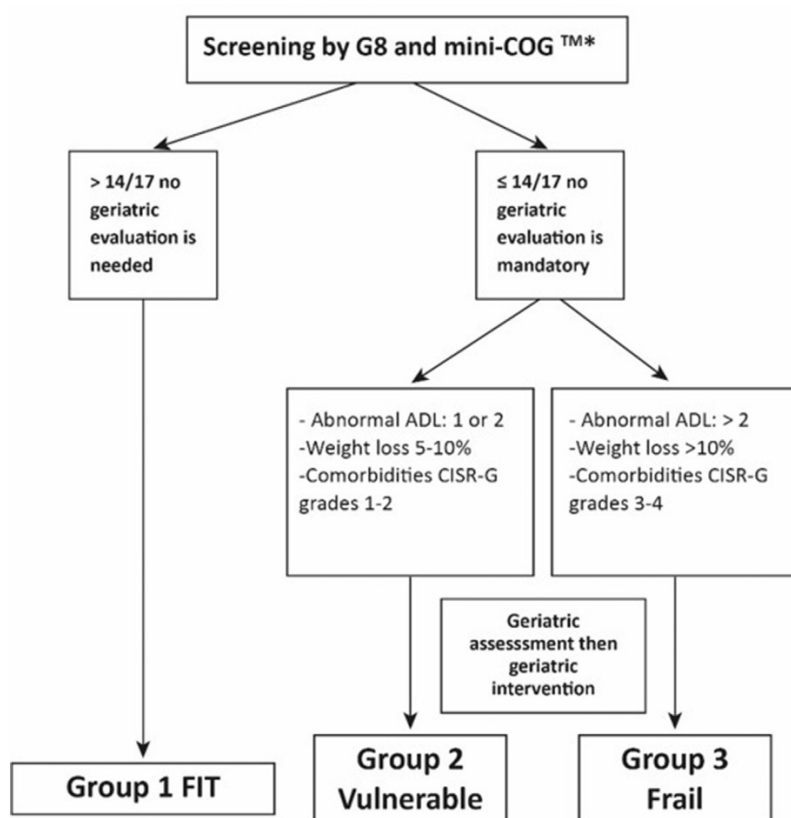


Figura 8 Albero decisionale G8 + Mini-COG [92]

Analogamente, Chakrabarti e colleghi (2025) ricordano come un'aspettativa di vita superiore a 10 anni costituisca generalmente il requisito minimo per un trattamento a intento curativo, soglia che nei paesi sviluppati corrisponde in media a un'età di 75-80 anni in assenza di comorbidità rilevanti [93]

L'importanza dell'età e dello stato di salute nella scelta tra sorveglianza attiva e trattamento radicale è stata valutata anche da Liu e colleghi mediante un modello decisionale applicato a 200.000 uomini con carcinoma prostatico a basso rischio. In un paziente di 65 anni con stato di salute medio, la prostatectomia radicale determinava un guadagno di circa 0,3 anni di aspettativa di vita e una riduzione assoluta del 4,9% della mortalità cancro-specifica rispetto alla sorveglianza attiva, ma comportava circa 1,6 anni aggiuntivi vissuti con incontinenza o disfunzione erettile. Considerando la qualità di vita, il bilancio risultava lievemente favorevole alla sorveglianza attiva, con una differenza di 0,05 QALY [95]. Il vantaggio della chirurgia si riduceva progressivamente con l'aumentare dell'età e il peggioramento dello stato di salute: con una probabilità superiore al 95%, la sorveglianza risultava preferibile oltre i 74 anni nei soggetti in condizioni di salute eccellenti, oltre i 67 anni in quelli con salute media e oltre i 54 anni nei pazienti con condizioni generali compromesse [95].

Anche nella malattia avanzata o metastatica, la scelta dei trattamenti sistemici deve essere individualizzata tenendo conto dello stato funzionale, delle comorbidità, della tollerabilità prevista e delle preferenze del paziente, senza basarsi esclusivamente sull'età anagrafica [93, 94]. Ne deriva un approccio terapeutico necessariamente individualizzato, nel quale il rischio oncologico deve essere

valutato insieme all'aspettativa di vita e alle condizioni generali del paziente, nell'ambito di un processo decisionale condiviso.

1.8.2 Vigile attesa e sorveglianza attiva

Nella gestione conservativa del carcinoma prostatico localizzato si distinguono due differenti strategie: la vigile attesa (watchful waiting) e la sorveglianza attiva (active surveillance, AS). La prima è generalmente riservata a pazienti con ridotta aspettativa di vita e prevede un approccio prevalentemente sintomatico, con eventuale trattamento a finalità palliativa in caso di progressione clinica. La sorveglianza attiva, invece, è rivolta principalmente a pazienti con malattia a basso rischio e aspettativa di vita più lunga e prevede controlli periodici mediante PSA, valutazione clinica, imaging e, quando indicato, rivalutazione biotica, con l'obiettivo di identificare precocemente un'eventuale progressione e avviare un trattamento radicale senza comprometterne la possibilità di cura [96].

La diffusione della sorveglianza attiva è strettamente legata alla necessità di ridurre la sovradiagnosi e il sovratrattamento associati allo screening mediante PSA: i dati derivati dall'ERSPC e dallo studio di Göteborg hanno mostrato che, a fronte di una riduzione della mortalità cancro-specifica, la probabilità di sovratrattamento tra i tumori screen-detected è stata stimata tra il 23% e il 42% [96].

Non esiste tuttora un consenso univoco sui criteri di inclusione nei protocolli di sorveglianza attiva. Tra i criteri più frequentemente adottati rientrano ISUP Grade Group 1, stadio clinico cT1c–cT2a, PSA <10 ng/mL e PSA density <0,15 ng/mL/cc; rimangono invece più controversi il numero massimo di frustoli biotici positivi e la percentuale di coinvolgimento tumorale del singolo frustolo, soprattutto alla luce del crescente impiego della risonanza magnetica e delle biopsie mirate [6, 9].

Una revisione sistematica condotta su 13 coorti internazionali di sorveglianza attiva ha evidenziato una notevole eterogeneità nei criteri di selezione dei pazienti, soprattutto per quanto riguarda il numero di frustoli biotici positivi, la PSA density e l'estensione tumorale nei singoli prelievi. Una maggiore concordanza è stata invece osservata per valori di PSA <10 µg/L e Gleason score 3+3 [97, 98].

Anche i protocolli di follow-up hanno mostrato una notevole variabilità. Nelle principali coorti internazionali il PSA veniva generalmente dosato ogni 3–6 mesi e la maggior parte dei protocolli prevedeva una biopsia di conferma entro il primo anno, mentre risultavano meno uniformi la frequenza dell'esplorazione rettale e quella delle biopsie successive [96, 97].

Tra i criteri storicamente utilizzati per indicare una rivalutazione o il passaggio al trattamento figuravano l'upgrading istologico, l'aumento del numero o dell'estensione dei core positivi e una riduzione del PSA-doubling time [97]. Attualmente, tuttavia, le variazioni della cinetica del PSA non sono considerate sufficienti, da sole, per modificare la strategia terapeutica, ma rappresentano piuttosto un'indicazione ad approfondimento mediante RM ed eventuale nuova biopsia [6, 9].

Per quanto riguarda le evidenze di efficacia oncologica, il principale dato randomizzato proviene dal trial ProtecT, che tuttavia utilizzava un protocollo di active monitoring meno intensivo rispetto alla sorveglianza attiva contemporanea, basato prevalentemente sul monitoraggio del PSA e privo di

rebiopsie programmate [9, 99]. A 15 anni di follow-up, la mortalità cancro-specifica è risultata bassa e non significativamente differente tra monitoraggio attivo, prostatectomia e radioterapia (3,1% vs 2,2% vs 2,9%; $p=0,53$). Nel gruppo sottoposto a monitoraggio sono stati tuttavia osservati tassi più elevati di metastasi (9,4% vs 4,7% e 5,0%) e di progressione clinica (25,9% vs 10,5% e 11,0%), mentre il 24,4% dei pazienti risultava ancora vivo senza aver ricevuto alcun trattamento oncologico al termine del follow-up [99]. Un'analisi per sottogruppi ha inoltre suggerito un possibile effetto dell'età sulla mortalità specifica, con risultati apparentemente più favorevoli del trattamento radicale nei pazienti di età ≥ 65 anni; tale osservazione deve tuttavia essere interpretata con cautela [99]. Le principali coorti osservazionali confermano comunque una mortalità cancro-specifica molto bassa nel lungo periodo, pur evidenziando una riclassificazione della malattia in una quota rilevante dei pazienti [96, 98].

L'estensione della sorveglianza attiva ai pazienti con rischio intermedio rimane più controversa. Una metanalisi comprendente 25 studi, con circa 30.000 pazienti a rischio intermedio e 50.000 a basso rischio, ha mostrato una sopravvivenza libera da trattamento sostanzialmente sovrapponibile a 5, 10 e 15 anni; nei pazienti a rischio intermedio è stata tuttavia osservata una sopravvivenza cancro-specifica inferiore a tutti i time-point considerati e, nel lungo termine, anche una riduzione della sopravvivenza globale e libera da metastasi [100]. La sorveglianza attiva può pertanto essere presa in considerazione in pazienti accuratamente selezionati con malattia a rischio intermedio favorevole, in particolare con basso volume di pattern 4 e ridotta estensione tumorale, accettando un possibile aumento del rischio di progressione metastatica [9, 98].

La risonanza magnetica multiparametrica riveste un ruolo sempre maggiore nella selezione e nel follow-up dei pazienti in sorveglianza attiva, ma non può essere considerata un sostituto della biopsia programmata, poiché una RM stabile non esclude completamente la possibilità di progressione istologica [9, 98]. Progetti collaborativi internazionali come il GAP3 della Movember Foundation hanno inoltre permesso di raccogliere dati provenienti da oltre 20.000 pazienti appartenenti a numerose coorti internazionali, con l'obiettivo di migliorare la selezione dei candidati, il follow-up e i criteri di passaggio al trattamento attivo [97, 98].

In sintesi, la sorveglianza attiva rappresenta oggi lo standard di cura per la malattia a basso rischio, mentre può essere proposta a pazienti selezionati con rischio intermedio favorevole, dopo adeguata informazione sul possibile aumento del rischio di progressione nel lungo periodo [6, 9].

1.8.3 Prostatectomia radicale

La prostatectomia radicale (PR) rappresenta uno dei trattamenti chirurgici di riferimento per il carcinoma prostatico clinicamente localizzato, essendo indicata nei pazienti con aspettativa di vita superiore a 10 anni e, in casi selezionati, anche nella malattia localmente avanzata o ad alto rischio nell'ambito di strategie multimodali [9, 101]. La tecnica, descritta per la prima volta più di un secolo fa con approccio perineale e successivamente sviluppata nella variante retropubica, è stata progressivamente perfezionata grazie alla migliore conoscenza dell'anatomia periprostata, con la descrizione del complesso venoso dorsale da parte di Reiner e Walsh e, successivamente, dei fasci neurovascolari da parte di Walsh e Donker; da queste acquisizioni derivò lo sviluppo della tecnica

nerve-sparing, finalizzata a migliorare soprattutto il recupero della funzione erettile compatibilmente con la radicalità oncologica [101].

A partire dagli anni '90 la chirurgia open (ORP) è stata progressivamente affiancata dalla prostatectomia radicale laparoscopica (LRP) e, dai primi anni 2000, dalla tecnica robot-assistita (RARP), che ha consentito di superare alcune delle difficoltà tecniche proprie della laparoscopia convenzionale, grazie alla visione tridimensionale, alla filtrazione del tremore e alla maggiore articolarietà degli strumenti [101, 102]. Attualmente la RARP rappresenta l'approccio chirurgico predominante, pur essendosi diffusa inizialmente in un contesto caratterizzato dalla scarsità di studi randomizzati di confronto con la chirurgia open [103, 104].

Dal punto di vista perioperatorio, le evidenze disponibili mostrano che gli approcci robot-assistito e laparoscopico sono associati ad una significativa riduzione delle perdite ematiche intraoperatorie, del tasso di trasfusioni e della durata della degenza ospedaliera rispetto alla ORP, a fronte di un tempo operatorio generalmente più lungo [102, 104]. La metanalisi più recente, che include anche il trial randomizzato di Nahas et al. (2024), evidenzia inoltre un tasso di complicanze postoperatorie complessive inferiore nel gruppo RARP, sebbene la differenza non risulti significativa quando si considerano separatamente le complicanze maggiori [104]. Studi di popolazione condotti dopo la diffusione su larga scala della chirurgia robotica, hanno inoltre evidenziato per la RARP tassi più bassi di complicanze cardiache, respiratorie, vascolari e tromboemboliche, oltre a una minore incidenza di riospedalizzazioni a 30 giorni [103].

Sul piano oncologico, il tasso di margini chirurgici positivi (PSM) risulta sovrapponibile tra le due tecniche nella maggior parte delle analisi condotte su studi prospettici, sia nella malattia organo-confinata ($\leq pT2$) sia in quella extraprostatica ($\geq pT3$) [102]. Analogamente, la sopravvivenza libera da recidiva biochimica (BCR) non evidenzia differenze significative nel breve-medio termine; tuttavia, la metanalisi più recente evidenzia una maggiore sopravvivenza libera da BCR a 24 mesi nei pazienti sottoposti a RARP, un dato che necessita comunque di conferma attraverso studi randomizzati con follow-up più prolungato [103, 104].

Per quanto riguarda i risultati funzionali, ovvero la continenza urinaria e la funzione erettile, componenti fondamentali della cosiddetta "trifecta" chirurgica insieme alla radicalità oncologica [101, 103], i dati in letteratura sono stati per lungo tempo contrastanti. Le metanalisi basate su studi meno recenti non hanno dimostrato differenze statisticamente significative tra RARP e ORP a 12 mesi né per la continenza né per la potenza sessuale [102]. Alcune analisi basate prevalentemente su studi osservazionali hanno tuttavia riportato un vantaggio della RARP in termini di recupero della continenza già a 12 mesi [103] mentre i dati più recenti mostrano risultati più favorevoli alla RARP: il trial randomizzato di Nahas et al. ha evidenziato un recupero più rapido della continenza urinaria a 3 e 6 mesi, mentre la metanalisi più recente conferma un vantaggio a 3 mesi e un migliore recupero complessivo della funzione erettile, seppure con significativa eterogeneità tra gli studi inclusi [104].

Un ulteriore aspetto riguarda il confronto tra prostatectomia radicale e vigile attesa (watchful waiting). I dati provenienti dai principali trial randomizzati (SPCG-4, PIVOT, VACURG) riuniti nella metanalisi di Nouhi et al. mostrano come la prostatectomia radicale non riduca significativamente la mortalità per tutte le cause a 12 anni rispetto alla vigile attesa, ma si associ a una riduzione

statisticamente significativa della mortalità cancro-specifica e del tasso di metastasi a distanza, con un beneficio particolarmente evidente nei pazienti più giovani (età <65 anni) e in quelli con PSA >10 ng/mL o Gleason Score ≥ 7 [105]. Tale vantaggio oncologico si accompagna tuttavia a peggiori risultati funzionali nei primi due anni di follow-up, in termini di incontinenza urinaria e disfunzione erettile, rispetto alla sola osservazione [105].

In sintesi, la prostatectomia radicale, sia essa eseguita con tecnica open, laparoscopica o robot-assistita, rappresenta un'opzione terapeutica consolidata per il carcinoma prostatico clinicamente localizzato, con risultati oncologici nel complesso comparabili tra le diverse tecniche chirurgiche a fronte di un vantaggio perioperatorio e di possibili benefici funzionali della RARP, la cui entità e persistenza nel lungo termine richiedono comunque conferma tramite ulteriori studi randomizzati controllati con follow-up a lungo termine [102, 104].

1.8.4 Radioterapia

La radioterapia rappresenta, insieme alla chirurgia e ai trattamenti sistemici, uno dei tre pilastri dell'oncologia moderna, e si basa sull'utilizzo di radiazioni ionizzanti che determinano un danno letale a carico del DNA delle cellule neoplastiche; questo razionale d'azione funziona in quanto, le cellule sane riparano il danno più efficacemente di quelle tumorali, creando così un margine di sicurezza tra l'effetto sul tumore e quello sui tessuti circostanti. Negli ultimi due decenni la disciplina è stata trasformata grazie all'introduzione di tecniche di image guided radiation therapy (IGRT), che consentono un controllo quotidiano o comunque ravvicinato della posizione del bersaglio prima di ogni seduta, e da schemi di frazionamento sempre più accelerati (ipofrazionamento moderato e ultra-ipofrazionamento), resi possibili dal progressivo affinamento della precisione geometrica del trattamento [106].

La radioterapia rappresenta oggi un'opzione terapeutica valida soprattutto per il carcinoma prostatico localizzato: nei pazienti a rischio basso e intermedio la sua efficacia è sostanzialmente sovrapponibile a quella della prostatectomia radicale. Lo conferma anche un lavoro retrospettivo tedesco condotto su oltre 2600 pazienti, in cui le differenze inizialmente osservate in sopravvivenza libera da metastasi, cancro-specifica e globale tra le due metodiche si annullavano una volta corrette per le caratteristiche basali di partenza (età, comorbidità, stadio) e dopo propensity score matching, tecnica statistica impiegata negli studi osservazionali non randomizzati per ridurre il bias di selezione tra i gruppi a confronto. Il dato valeva sia per la popolazione generale sia per i sottogruppi analizzati per classe di rischio, età ed ECOG [107]. Per i pazienti ad alto rischio, invece, i dati comparativi restano più scarsi, dal momento che in questo sottogruppo, la chirurgia continua a essere l'approccio più utilizzato; le linee guida AUA/ASTRO, pur riconoscendolo, ribadiscono che non esistono evidenze solide a sostegno di una reale superiorità della prostatectomia in questi casi [106].

A parità di controllo di malattia a lungo termine, i profili di tossicità tra le due opzioni differiscono in modo netto: la chirurgia si accompagna più spesso a incontinenza urinaria e disfunzione erettile, la radioterapia a effetti collaterali di tipo intestinale. Un ampio studio di registro svedese condotto su 4319 pazienti conferma questo andamento: incontinenza urinaria nel 13% dei casi dopo

prostatectomia contro il 6% dopo radioterapia, ma urgenza defecatoria nel 34% dopo radioterapia contro il 14% dopo chirurgia; fastidio urinario complessivo e qualità di vita globale risultano invece pressoché sovrapponibili tra i due gruppi [108].

La tendenza a riservare la radioterapia ai pazienti più anziani o con comorbidità trova conferma anche nei dati epidemiologici: nello studio tedesco, i pazienti sottoposti a radioterapia erano mediamente più anziani (74 anni contro 66) e con un performance status peggiore, mentre quelli avviati a chirurgia presentavano più frequentemente malattia localmente avanzata [107]. Resta fondamentale, come già sottolineato, che la scelta terapeutica nasca da una discussione multidisciplinare e da un colloquio informativo con il paziente.

Il trattamento standard si basa su tecniche modulate (IMRT/VMAT) o sulla tomoterapia, sempre associate a IGRT. Per quanto riguarda la frequenza del controllo immagine, un trial di fase 3 francese condotto su 470 pazienti ha dimostrato che l'IGRT giornaliera, rispetto a quella settimanale, riduce in modo significativo la tossicità rettale tardiva (37% contro 46% a 5 anni) e migliora la sopravvivenza libera da progressione sia biochimica che clinica [108].

Per quanto riguarda il frazionamento, l'ipofrazionamento moderato (2,4-3,4 Gy/frazione) rappresenta oggi una raccomandazione forte per tutte le classi di rischio. La SBRT (ipofrazionamento spinto, >5 Gy/frazione) resta invece un'opzione condizionata, riservata al rischio basso-intermedio: lo studio HYPO-RT-PC ha confermato a 5 anni la non inferiorità dello schema ultra-ipofrazionato (42,2 Gy in 7 frazioni) rispetto a quello convenzionale (78 Gy in 39 frazioni), senza rilevare differenze significative di tossicità urinaria o gastrointestinale [109]. Le linee guida raccomandano comunque una dose totale non superiore a 36,25 Gy in 5 frazioni per questi schemi [106].

Quanto alla brachiterapia, il suo impiego nasce dall'introduzione delle tecniche di impianto ecoguidato per via transrettale; può essere erogata come impianto permanente perineale oppure, con tecnica HDR, tramite aghi radioattivi inseriti temporaneamente in due sedute successive. Trova indicazione come monoterapia nel rischio basso, oppure come boost dopo EBRT nel rischio intermedio/alto, in associazione a una ADT di durata proporzionata al rischio. Il razionale alla base è radiobiologico: il basso rapporto α/β della prostata (circa 1,5 Gy) permette al boost HDR di raggiungere dosi equivalenti (EQD2) fino a 120 Gy, non ottenibili con la sola EBRT, con tassi di controllo biochimico a 10 anni che si attestano intorno al 70% anche nei pazienti ad alto rischio [110].

Gli effetti collaterali locoregionali sono generalmente reversibili e più frequenti in fase acuta che tardiva, anche se le complicanze tardive possono manifestarsi pure a distanza di 1-2 anni. I sintomi più comuni interessano il tratto genito-urinario e gastrointestinale (disuria, pollachiuria, ritenzione urinaria, ematuria, diarrea, rettorragia, proctite), e tendono tipicamente a ridursi entro un mese dal termine del trattamento. La tossicità dipende dalla percentuale di organo esposta ad alte dosi, ed è proprio su questo meccanismo che agisce l'IGRT giornaliera nel contenere il rischio rettale, come già dimostrato in precedenza [111].

Per la brachiterapia, la tossicità è concentrata a livello dell'uretra prostatica e del bulbo penieno, con sintomi irritativi/ostruttivi più marcati nei primi 6 mesi e cateterizzazione necessaria nel 5-10% dei casi. A più lungo termine, tuttavia, lo studio SPIRIT ha riportato a 5 anni una maggiore soddisfazione

in termini di funzione erettile e urinaria nei pazienti trattati con brachiterapia rispetto alla prostatectomia radicale.

1.8.5 Trattamenti multimodali

1.8.5.1 Radioterapia e ormonoterapia

Le evidenze disponibili indicano che l'associazione tra radioterapia e terapia ormonale costituisce uno dei cardini del trattamento delle forme a rischio intermedio-sfavorevole, ad alto rischio e localmente avanzate di carcinoma prostatico. Un contributo particolarmente rilevante deriva dalla metanalisi MARCAP che, analizzando i dati individuali di 10.853 pazienti inclusi in 12 studi randomizzati, ha dimostrato che l'aggiunta dell'ADT alla radioterapia migliora la sopravvivenza libera da metastasi, con un beneficio sostanzialmente indipendente dalla dose di radioterapia, dall'età del paziente e dal gruppo di rischio; il prolungamento della durata complessiva dell'ADT da 4–6 a 18–36 mesi mediante estensione della fase adiuvante determina un ulteriore beneficio, mentre l'estensione della sola fase neoadiuvante non ha mostrato vantaggi significativi [112]. Più controverso appare invece il ruolo della chemioterapia: il follow-up a lungo termine dell'RTOG 0521, che aveva come endpoint primario la sopravvivenza globale e come 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 quello sperimentale, comprensivo di 6 cicli di docetaxel [113]. Il vantaggio inizialmente osservato nella sopravvivenza globale a 4 anni non è stato confermato con il prolungamento del follow-up: a 10 anni la differenza di sopravvivenza globale non risultava statisticamente significativa e non emergevano benefici significativi neppure per sopravvivenza libera da malattia, metastasi a distanza o recidiva biochimica, dati che non supportano l'impiego routinario del docetaxel in questo contesto [113]. Un ulteriore contributo viene dallo STAMPEDE, che ha mostrato come nei pazienti non metastatici ad alto rischio l'intensificazione con abiraterone + prednisolone, somministrata per 2 anni in aggiunta al trattamento standard comprendente 3 anni di ADT e, nella maggior parte dei pazienti, radioterapia, migliori significativamente la sopravvivenza libera da metastasi ($p < 0,0001$) oltre che quella globale, senza evidenza di un beneficio aggiuntivo con l'associazione di enzalutamide, a fronte invece di una maggiore tossicità [114]. Sul tema della durata ottimale dell'ormonoterapia, i risultati a 10 anni dello studio DART 01/05 mostrano che il beneficio della soppressione androgenica lunga (28 mesi) rispetto a quella breve rimane clinicamente rilevante, pur non raggiungendo più la significatività statistica, nei pazienti ad alto rischio, mentre in quelli a rischio intermedio trattati con radioterapia a dose escalata non emerge un beneficio della terapia prolungata [115]. Infine, anche nel contesto della radioterapia di salvataggio dopo prostatectomia radicale, la network meta-analisi di Le e colleghi, che ha incorporato i dati più recenti del RADICALS-HD, supporta l'aggiunta dell'ADT alla radioterapia, mostrando un miglioramento della sopravvivenza libera da metastasi e della sopravvivenza libera da progressione sia con 6 sia con 24 mesi di trattamento, senza un beneficio statisticamente significativo sulla sopravvivenza globale; la durata di 24 mesi risulta associata agli esiti più favorevoli, in particolare nei sottogruppi con Gleason score ≥ 8 o margini chirurgici positivi [116].

1.8.5.2 Chirurgia radicale e ormonoterapia

Per quanto riguarda il trattamento combinato del carcinoma prostatico ad alto rischio, con chirurgia radicale e ormonoterapia, il suo beneficio resta ancora oggi oggetto di discussione. Per quanto riguarda l'approccio neoadiuvante, le evidenze storiche relative all'ADT convenzionale (LHRH-analoghi, antiandrogeni di prima generazione) sono concordi nel mostrare un vantaggio in termini di downstaging patologico, riduzione dei margini chirurgici positivi e dell'estensione extraprostatica, senza però aver dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza libera da recidiva o sopravvivenza globale [6, 9, 117]. Questo dato, derivato in gran parte da studi datati e condotti su popolazioni eterogenee comprendenti anche pazienti a rischio basso-intermedio, ha portato le attuali linee guida EAU a non raccomandare l'ADT neoadiuvante prima della chirurgia [9]. Con l'introduzione degli ARPI/ARSI di nuova generazione (abiraterone, enzalutamide, apalutamide, darolutamide) l'interesse per un'intensificazione del trattamento neoadiuvante si è però riaperto: diversi trial di fase II hanno documentato tassi di risposta patologica completa e di malattia residua minima superiori rispetto alla sola ADT, con una correlazione promettente, seppur non ancora consolidata, tra risposta patologica e recidiva biochimica [118, 119]. Resta tuttavia il limite di follow-up ancora relativamente brevi e della scarsità di confronti diretti con la sola chirurgia, per cui l'AIOM sottolinea come i risultati restino ancora immaturi e non vi sia, al momento, indicazione all'uso neoadiuvante degli ARSI al di fuori di studi clinici [6]. Sul versante adiuvante, il quadro è altrettanto complesso: mentre nei pazienti pN0 non vi è alcuna indicazione al trattamento ormonale, indipendentemente dalla classe di rischio, nei pazienti pN1 dopo linfadenectomia estesa l'ADT adiuvante può ancora trovare indicazione, sulla base soprattutto dello storico studio di Messing, che aveva mostrato un vantaggio in sopravvivenza globale, cancro-specifica e libera da progressione, pur con i limiti metodologici di un disegno pre-PSA e sottopotenziato [6, 9, 117, 118]. In questo contesto, le linee guida EAU propongono oggi un approccio differenziato in base alle caratteristiche della malattia per i pazienti pN1, che comprende ADT da sola, ADT combinata a radioterapia oppure la semplice osservazione nei casi con coinvolgimento linfonodale limitato [9]. Anche per l'adiuvante, i primi studi con ARPI (apalutamide, abiraterone) mostrano risultati incoraggianti in termini di sopravvivenza libera da recidiva biochimica, ma ancora troppo preliminari per modificare la pratica clinica corrente [118]. Nel complesso, dunque, la chirurgia radicale rimane un'opzione valida ma va inserita in una strategia multimodale, e la reale capacità dell'ormonoterapia, convenzionale o di nuova generazione, di tradursi in un beneficio oncologico consolidato, e non solo patologico, dovrà essere confermata dai trial di fase III attualmente in corso, come PROTEUS e SUGAR [118, 119].

1.8.5.3 Chirurgia radicale e radioterapia adiuvante

Nel carcinoma prostatico ad alto rischio o localmente avanzato, la prostatectomia radicale può rappresentare il primo passaggio di un trattamento multimodale, nel quale l'indicazione a ulteriori terapie viene definita sulla base dell'andamento postoperatorio del PSA e dei fattori prognostici emersi all'esame istologico, tra cui estensione extraprostatica, invasione delle vescicole seminali, margini chirurgici positivi, elevato grado istologico e interessamento linfonodale [6, 9, 120]. Storicamente, la radioterapia adiuvante dopo prostatectomia ha dimostrato un vantaggio significativo soprattutto in termini di controllo biochimico e locale rispetto alla sola osservazione; tuttavia, il beneficio sulla sopravvivenza libera da metastasi e sulla sopravvivenza globale è risultato meno

uniforme, a fronte di una maggiore tossicità urinaria e del rischio di sottoporre a trattamento anche pazienti che non avrebbero sviluppato una recidiva [121].

Più recentemente, i risultati dello studio RADICALS-RT e della metanalisi ARTISTIC hanno supportato un approccio più selettivo, basato sul monitoraggio dopo chirurgia e sull'impiego precoce della radioterapia di salvataggio in caso di ripresa del PSA: non è infatti emerso un vantaggio significativo della radioterapia adiuvante in termini di event-free survival, mentre la strategia di salvataggio permette di evitare o posticipare l'irradiazione in una quota rilevante di pazienti, con una minore morbidità genitourinaria [122, 123]. Va comunque considerato che i pazienti con caratteristiche di rischio più elevate erano poco rappresentati nei trial di confronto; per questo la radioterapia adiuvante mantiene ancora un ruolo in pazienti selezionati. Le linee guida AIOM indicano infatti la possibilità di ricorrere al trattamento adiuvante nei profili maggiormente sfavorevoli, in particolare nei pN1 e dopo adeguato recupero della funzionalità urinaria, EAU 2026 indicano la radioterapia adiuvante nei pazienti pN0 con ISUP grade group 4–5 e malattia pT3/4, con o senza margini chirurgici positivi [6, 9].

La scelta tra trattamento adiuvante e salvataggio precoce deve quindi essere individualizzata e condivisa in ambito multidisciplinare, considerando il rischio oncologico e la possibile tossicità dei trattamenti [6, 9, 122, 123]; anche l'aggiunta di una breve terapia ormonale non appare necessariamente indicata in tutti i pazienti, poiché nello studio RADICALS-HD l'associazione di sei mesi di ADT alla radioterapia postoperatoria non ha determinato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da metastasi [124]. L'impiego delle moderne tecniche IMRT/VMAT associate a metodiche di image guidance consente, infine, una maggiore conformazione della dose e una migliore protezione dei tessuti sani circostanti [9].

1.9 RECIDIVA BIOCHIMICA E MALATTIA METASTATICA

1.9.1 Definizione e diagnosi BCR

La definizione di recidiva biochimica (BCR) dipende dal trattamento primario ricevuto. Dopo prostatectomia radicale (RP), il PSA è atteso diventare non rilevabile e la BCR viene comunemente identificata dalla ricomparsa e dal progressivo incremento del PSA; tra le definizioni più utilizzate vi è il riscontro di almeno due valori $\geq 0,2$ ng/mL, mentre un PSA $> 0,4$ ng/mL in crescita rappresenta la soglia che meglio predice la successiva comparsa di metastasi, anche se la sua accuratezza resta modesta [125, 126, 127]. Va distinta dalla persistenza di PSA dopo l'intervento, in cui il PSA non raggiunge valori non rilevabili dopo la chirurgia, condizione diversa e a prognosi peggiore [126]. Dopo radioterapia (RT), poiché il PSA diminuisce più lentamente e non è atteso diventare necessariamente indosabile, la definizione di riferimento è quella dei criteri di Phoenix: un incremento del PSA ≥ 2 ng/mL sopra il nadir post-trattamento, indipendentemente dal valore del nadir e dall'uso di terapia ormonale [128].

Il rischio di BCR entro 10 anni è del 20-40% dopo RP e del 30-50% dopo RT [125], con una considerevole variabilità tra le diverse casistiche e stime complessive comprese tra il 27% e il 53% [126, 127].

Poiché la prognosi è eterogenea, l'EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG ha proposto una stratificazione in BCR a basso e ad alto rischio, differenziata per trattamento primario: dopo RP in base a PSA-DT (>1 anno vs ≤ 1 anno) e grado ISUP patologico (<4 vs $4-5$); dopo RT in base all'intervallo dalla terapia primaria alla recidiva (>18 mesi vs ≤ 18 mesi) e al grado ISUP biptico (<4 vs $4-5$) [9, 126]. Il PSA-DT resta uno dei più importanti predittori di metastasi e mortalità cancro-specifica: un PSA-DT <3 mesi è stato associato a un rischio di metastasi oltre 30 volte maggiore rispetto a un PSA-DT ≥ 15 mesi [125, 127]

Nelle storiche coorti di pazienti con BCR post-prostatectomia non sottoposti precocemente a trattamento di salvataggio, circa un terzo dei pazienti sviluppava metastasi a distanza, con un tempo mediano alla progressione metastatica di circa 8 anni e un ulteriore intervallo mediano di 5 anni dalla metastasi al decesso; tali dati sottolineano l'ampia variabilità della storia naturale della BCR e la necessità di considerare anche l'aspettativa di vita nella scelta terapeutica [125, 126]. L'imaging molecolare, in particolare la PET/CT con PSMA, ha inoltre migliorato la capacità di individuare precocemente sedi di recidiva anche a bassi valori di PSA, determinando una progressiva riclassificazione di pazienti precedentemente considerati affetti da sola recidiva biochimica come portatori di malattia localizzata o metastatica all'imaging molecolare [127].

1.9.2 Trattamento BCR

Le opzioni terapeutiche disponibili in caso di recidiva biochimica (BCR) comprendono il monitoraggio clinico e del PSA, la radioterapia di salvataggio, eventualmente associata a terapia ormonale, i trattamenti locali di salvataggio dopo radioterapia primaria e, nei pazienti selezionati, la terapia di deprivazione androgenica (ADT) o gli inibitori della via di segnalazione del recettore androgenico (ARSI) [129, 130]. La scelta terapeutica dipende dalla stratificazione del rischio, basata principalmente su PSA-doubling time, grado ISUP e intervallo intercorso tra il trattamento primario e la recidiva, oltre che dai risultati della PET/CT con PSMA, oggi metodica di imaging di riferimento per l'identificazione della malattia locoregionale o a distanza anche a bassi valori di PSA. Una PET/CT negativa non esclude tuttavia la presenza di malattia microscopica e, nei pazienti candidabili alla radioterapia di salvataggio, non dovrebbe comportare un ritardo del trattamento [9, 129-131].

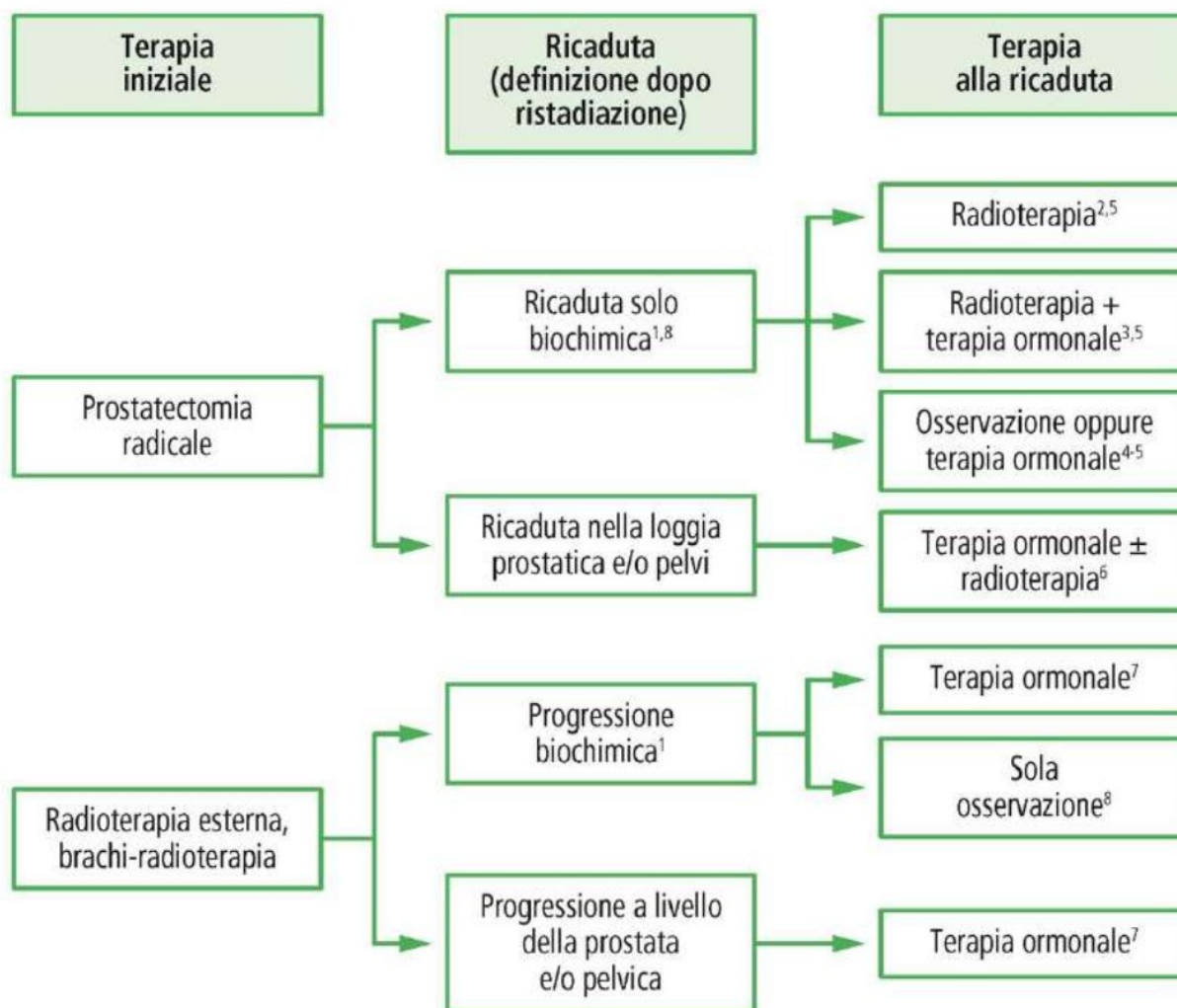


Figura 9 Approccio terapeutico alla recidiva dopo trattamento locale del carcinoma prostatico [6]

Nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale e non precedentemente irradiati, una strategia basata sulla radioterapia di salvataggio precoce non ha mostrato risultati oncologici inferiori alla radioterapia adiuvante sistematica nella maggior parte dei pazienti inclusi negli studi randomizzati, consentendo al contempo di evitare il trattamento e la relativa tossicità a coloro che non sviluppano una recidiva [129]. Poiché l'efficacia della radioterapia diminuisce all'aumentare del PSA, una volta posta l'indicazione il trattamento dovrebbe essere iniziato precocemente, senza attendere il superamento di una soglia prestabilita. L'aggiunta della terapia ormonale alla radioterapia della loggia prostatica può migliorare il controllo della malattia e, in specifici gruppi prognostici, la sopravvivenza libera da metastasi; tale beneficio è stato documentato con la bicalutamida per 24 mesi e con una soppressione androgenica di breve durata. L'estensione dell'irradiazione ai linfonodi pelvici, associata a un breve ciclo di ADT, può inoltre essere considerata nei pazienti con caratteristiche di rischio più elevate. L'indicazione e la durata della terapia ormonale devono tuttavia essere definite individualmente, considerando il PSA al momento della radioterapia, il PSA-DT, le caratteristiche patologiche e il rischio di tossicità [129, 131, 132].

Nei pazienti con BCR dopo radioterapia primaria candidabili a un nuovo trattamento locale, la recidiva intraprostatica dovrebbe essere confermata istologicamente e deve essere esclusa la presenza di metastasi. Nei pazienti altamente selezionati, con aspettativa di vita adeguata e condizioni funzionali compatibili con un nuovo trattamento radicale, le opzioni comprendono la re-irradiazione, la prostatectomia di salvataggio, l'HIFU e la crioterapia; tali procedure dovrebbero essere eseguite preferibilmente in centri esperti, dopo un'attenta valutazione del rapporto tra potenziale beneficio oncologico e rischio di tossicità genitourinaria. Nei pazienti non candidabili a un trattamento locale, si può ricorrere al monitoraggio o, in presenza di caratteristiche di rischio elevato, alla terapia sistemica [9, 130].

Nella pratica clinica, la terapia sistemica può essere presa in considerazione nei pazienti con BCR ad alto rischio che non siano candidabili a un trattamento locale di salvataggio, ed è stata tradizionalmente basata sull'ADT. La soppressione androgenica può essere ottenuta mediante orchietomia bilaterale oppure, più frequentemente, mediante agonisti o antagonisti del GnRH; gli antiandrogeni agiscono invece bloccando il recettore androgenico e possono essere impiegati in associazione o, in contesti selezionati, come monoterapia [127]. In questo contesto, lo studio EMBARK ha ampliato le possibilità di trattamento della BCR ad alto rischio, dimostrando che l'aggiunta di enzalutamide all'ADT, così come la monoterapia con enzalutamide, migliora significativamente la sopravvivenza libera da metastasi rispetto alla sola ADT nel paziente con BCR ad alto rischio, definita nello studio dalla presenza di un PSA-DT ≤ 9 mesi, e, non candidabili a radioterapia di salvataggio [129-131]. Questi risultati supportano pertanto un'intensificazione terapeutica selettiva, che non deve essere estesa indistintamente a tutti i pazienti con sola risalita del PSA. Per quanto riguarda le modalità di somministrazione dell'ADT, quando si decide di intraprendere una terapia ormonale prolungata in assenza di metastasi, la modalità intermittente può rappresentare un'opzione, poiché in popolazioni selezionate ha mostrato una sopravvivenza globale non inferiore e alcuni vantaggi in termini di qualità di vita rispetto alla somministrazione continua [127, 130, 132].

1.9.3 Trattamento carcinoma prostatico non-metastatico resistente alla castrazione

La resistenza alla castrazione nel paziente non-metastatico rappresenta un'evoluzione della malattia che può insorgere durante la terapia di deprivazione androgenica, sia in ambito adiuvante che nella recidiva biochimica, e si configura in presenza di livelli sierici di testosterone < 50 ng/dL (1,7 nmol/L) associati a progressione biochimica e/o radiologica e assenza di metastasi rilevabili con l'imaging convenzionale [6, 9]. Sebbene generalmente asintomatica, questa fase comporta un rischio non trascurabile di progressione a distanza, particolarmente nei pazienti con PSA doubling time ≤ 10 mesi, fattore riconosciuto come indicatore prognostico sfavorevole [133].

Tre studi randomizzati di fase III, SPARTAN, PROSPER e ARAMIS, hanno valutato rispettivamente apalutamide, enzalutamide e darolutamide in associazione alla ADT, a confronto con placebo più ADT, dimostrando per tutti e tre gli agenti un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza libera da metastasi (MFS), endpoint primario di ciascuno studio (40,5 vs 16,2 mesi con apalutamide, HR 0,28; 36,6 vs 14,7 mesi con enzalutamide, HR 0,29; 40,4 vs 18,4 mesi con

darolutamide, HR 0,41; $p < 0,001$ in tutti i casi) [133, 134]. Le analisi finali di sopravvivenza globale hanno successivamente confermato il beneficio anche in OS: per enzalutamide una riduzione del rischio di morte del 27% (67,0 vs 56,3 mesi; HR 0,73; IC 95% 0,61-0,89; $p = 0,001$) [135], con un beneficio significativo osservato anche per apalutamide (73,9 vs 59,9 mesi; HR 0,78; IC 95% 0,64-0,96) e darolutamide (HR 0,69; IC 95% 0,53-0,88), confermando la rilevanza clinica del prolungamento della MFS in questo setting [133]. Il profilo di tollerabilità è risultato nel complesso gestibile, pur con alcune differenze tra i tre agenti; fatigue, ipertensione, cadute e fratture sono risultate tra le tossicità di maggiore interesse, mentre apalutamide è stata associata anche a una maggiore incidenza di rash e ipotiroidismo, senza un peggioramento significativo della qualità di vita rispetto al placebo [133-135]. Sulla base di queste evidenze, le linee guida EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG 2025 e AIOM 2024 raccomandano l'impiego di uno di questi tre agenti in associazione alla ADT nei pazienti con nmCRPC ad alto rischio di progressione (identificati principalmente da un PSADT rapido, circa ≤ 10 mesi) [6, 9].

1.9.4 Trattamento malattia metastatica

Nel carcinoma prostatico metastatico si distinguono due principali fasi clinico-biologiche, quella ormonosensibile (mCSPC/mHSPC) e quella castrazione-resistente (mCRPC), per le quali il panorama terapeutico si è progressivamente arricchito, rendendo la scelta del trattamento sempre più personalizzata e multidisciplinare.

Nel setting ormonosensibile, la sola deprivazione androgenica (ADT) è oggi considerata insufficiente nella maggior parte dei pazienti: le linee guida EAU sconsigliano la monoterapia in prima diagnosi di malattia M1 quando non vi siano controindicazioni, indicando come standard l'associazione con un ARSI (abiraterone, apalutamide o enzalutamide) o, nei pazienti candidabili a chemioterapia, l'impiego di docetaxel nell'ambito di una strategia di intensificazione con ADT e ARSI [9, 136]. Nei pazienti selezionati candidabili alla chemioterapia, la tripletta ADT+docetaxel+ARSI (abiraterone in PEACE-1, darolutamide in ARASENS) ha mostrato un ulteriore vantaggio in sopravvivenza rispetto al doppietto con docetaxel, con un profilo di tossicità complessivamente gestibile, sebbene in PEACE-1 sia stato osservato un incremento soprattutto dell'ipertensione; tale strategia trova particolare indicazione nei pazienti con malattia de novo ad alto volume o ad alto rischio [6, 137]. Nella malattia a basso volume, soprattutto se metacrona, la doppietta ADT+ARSI rappresenta un'opzione di riferimento; nei pazienti con malattia metastatica sincrona a basso volume può inoltre essere associata la radioterapia sul tumore prostatico primitivo [6, 9]. Nella malattia oligometastatica, la terapia diretta alle metastasi, in particolare mediante radioterapia stereotassica, ha mostrato risultati promettenti nel ritardare la progressione e l'impiego della terapia sistemica, ma rimane un approccio non ancora consolidato; analogamente, nei pazienti con malattia a basso volume rilevabile esclusivamente mediante PET-PSMA, non specificamente studiati nei principali trial di fase III, sono in valutazione strategie di de-escalation guidate dalla risposta del PSA [138].

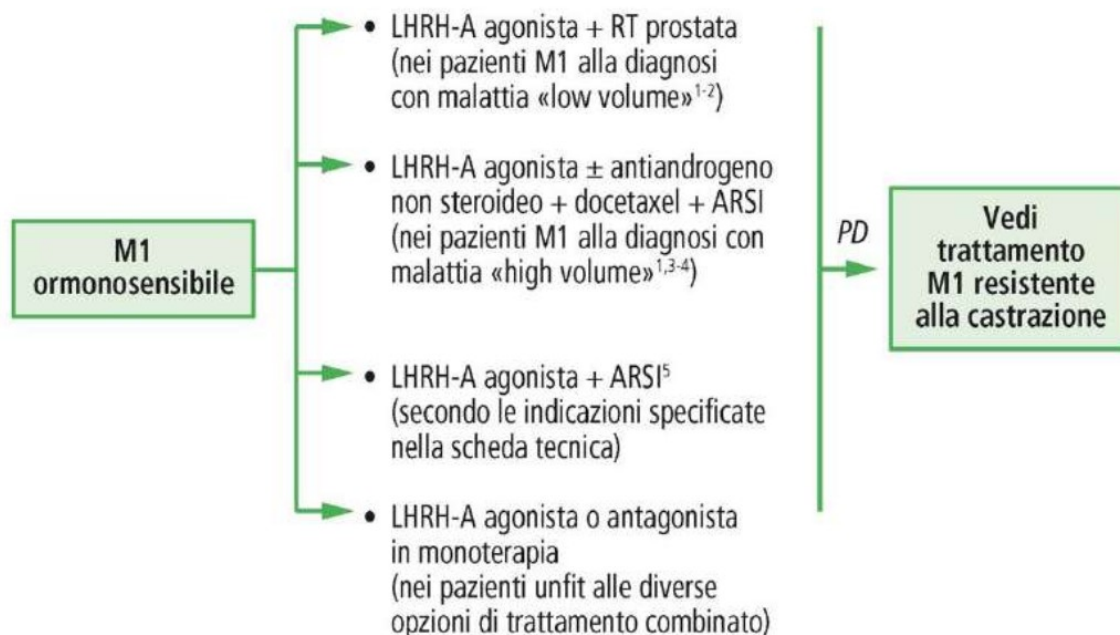


Figura 10 Algoritmo terapeutico della malattia metastatica ormonosensibile del carcinoma prostatico [6]

Quando la malattia progredisce nonostante livelli castrati di testosterone si entra nella fase mCRPC, per la quale sono oggi disponibili numerose opzioni terapeutiche in grado di prolungare la sopravvivenza, la cui scelta e sequenza dipendono dalle caratteristiche cliniche e molecolari del paziente e dai trattamenti precedentemente ricevuti [9,139]. Le linee guida EAU raccomandano di evitare la sequenza tra due agenti sullo stesso asse recettoriale e di basare la scelta successiva su performance status, sede di malattia, profilo genomico e trattamenti già ricevuti [9].

Nei pazienti candidabili alla chemioterapia e chemo-naïve il docetaxel rappresenta una delle principali opzioni terapeutiche, mentre il cabazitaxel trova indicazione dopo docetaxel e precedente trattamento con ARPI, in particolare nei pazienti con rapida progressione durante quest'ultimo [9, 139]. Il test per le alterazioni dei geni coinvolti nella riparazione per ricombinazione omologa (HRR, comprendenti BRCA1/2 e altri) è ormai raccomandato precocemente, perché condiziona l'accesso agli inibitori di PARP: l'olaparib in monoterapia ha mostrato un vantaggio in sopravvivenza rispetto al cambio di ARSI nella coorte dello studio PROfound comprendente pazienti con alterazioni di BRCA1, BRCA2 o ATM, mentre le combinazioni upfront ARSI+PARP-inibitore hanno mostrato il beneficio maggiore nei pazienti con alterazioni HRR, in particolare BRCA1/2, a fronte di una maggiore tossicità, rendendo fondamentale la selezione molecolare del paziente [6, 9, 139]. Infine, la terapia radioligandica con lutetio-177-PSMA-617, ha dimostrato, nello studio VISION, un prolungamento della sopravvivenza globale e della PFS radiografica nei pazienti pretrattati con ARSI e taxani, con tossicità gestibile e un ritardo del deterioramento della qualità di vita [139, 140].

1.10 RADIOTERAPIA STEREOTASSICA MIRATA ALLE METASTASI

1.10.1 Indicazioni

Nel paziente con malattia oligometastatica, convenzionalmente definita dalla presenza di ≤ 3 lesioni in molti dei primi studi clinici, pur in assenza di una definizione univoca condivisa [6], la radioterapia stereotassica corporea (SBRT/SABR) diretta sulle metastasi (metastasis-directed therapy, MDT) rappresenta una strategia terapeutica di crescente interesse, sostenuta dall'ipotesi biologica secondo cui la condizione oligometastatica costituisca uno stato intermedio tra la malattia localizzata e quella diffusamente metastatica [6].

Nel setting oligorisorrente ormonosensibile, le principali evidenze randomizzate iniziali derivano dai trial di fase II STOMP e ORIOLE, condotti in pazienti con carcinoma prostatico oligorisorrente ormonosensibile dopo trattamento del tumore primitivo e che hanno fornito le prime evidenze prospettiche a sostegno dell'impiego della MDT rispetto alla sola sorveglianza [6, 141, 142].

Nel setting resistente alla castrazione, la MDT è stata successivamente studiata sia nella malattia oligometastatica sia in quella oligoprogressiva. Il trial randomizzato di fase II ARTO ha valutato l'aggiunta della SBRT, diretta a tutte le sedi di malattia, ad abiraterone e prednisone in pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione e ≤ 3 metastasi non viscerali. Il trial prospettico di fase II TRAP ha invece studiato pazienti con mCRPC in trattamento con abiraterone o enzalutamide, dopo una precedente risposta alla terapia, e con non più di due sedi oligoprogressive mentre il restante carico di malattia rimaneva controllato dal trattamento sistemico [143, 144].

Nel paziente oligoprogressivo, il razionale della SBRT è quello di trattare selettivamente le sedi di malattia resistenti, consentendo di proseguire una terapia sistemica ancora efficace sulle restanti localizzazioni e di ritardare il passaggio a una linea terapeutica successiva [144].

Un successivo consenso di esperti costruito con metodologia Delphi ha ampliato la considerazione della MDT anche oltre il setting dell'oligorisorrenza, raggiungendo un consenso favorevole al suo impiego nella malattia de novo oligometastatica, oligorisorrente e oligoprogressiva, sottolineando il ruolo centrale dell'imaging PSMA-PET nella selezione dei candidati e ponendo un limite indicativo di 5 lesioni trattabili [145].

La selezione del paziente deve pertanto tenere conto del numero e della sede delle metastasi, della possibilità tecnica di trattare tutte le lesioni evidenziate, dello stato ormonale della malattia, delle terapie sistemiche già ricevute e delle condizioni cliniche generali, nell'ambito di una valutazione multidisciplinare [6, 9, 145]. Nel setting resistente alla castrazione assume inoltre particolare importanza distinguere una progressione limitata a poche sedi da una progressione sistemica diffusa, soprattutto quando il restante carico di malattia continua a essere controllato dalla terapia sistemica in corso [144].

Le linee guida EAU 2025 mantengono tuttavia un atteggiamento prudente, raccomandando l'impiego della MDT nei pazienti M1 esclusivamente all'interno di trial clinici o studi di coorte prospettici ben disegnati, con raccomandazione forte [9]. Le linee guida AIOM 2024, riferendosi soprattutto alla malattia oligometastatica low-volume ormonosensibile, considerano ancora sperimentale il

trattamento locale elettivo delle metastasi, da valutare nel singolo paziente dopo discussione multidisciplinare [6]. Nel setting resistente alla castrazione, i dati prospettici di ARTO e TRAP rafforzano il razionale della MDT nei pazienti accuratamente selezionati, pur in assenza di studi randomizzati di fase III che ne definiscano un'indicazione generalizzata [143, 144].

TRAP stesso sottolinea l'assenza di dati di fase III e propone la SBRT soprattutto per pazienti selezionati con oligoprogressione durante ARPI. [144].

1.10.2 Tecniche

Dal punto di vista tecnico, la radioterapia stereotassica diretta alle metastasi (MDT/SBRT) nel carcinoma prostatico oligometastatico richiede un processo di pianificazione ed erogazione ad alta precisione, basato su un'accurata identificazione delle lesioni mediante imaging, reso possibile soprattutto dall'impiego della PET/TC con PSMA, oggi modalità di imaging preferenziale per la stadiazione e la ristadiatione della malattia oligometastatica e in grado di identificare sedi di malattia non evidenziabili dall'imaging convenzionale [9, 145]. Per le metastasi ossee extra-spinali il consensus Delphi ESTRO-ACROP indica come schema più utilizzato i 30 Gy in 3 frazioni, mentre per le lesioni vertebrali 35 Gy in 5 frazioni. Queste rappresentano gli schemi maggiormente raccomandati dagli esperti, con possibile impiego di tecniche SIB, in linea con quanto poi formalizzato dalla linea guida ESTRO dedicata alla SBRT spinale, che raccomanda per i trattamenti a intento ablativo dosi superiori all'equivalente di 18 Gy in singola frazione ($BED_{10} \approx 50$ Gy), margini CTV-PTV contenuti (≤ 3 mm) e delineazione mediante RM del target e degli organi a rischio, in particolare midollo spinale e cauda equina [145, 146]. Per le recidive linfonodali pelviche, il consensus ESTRO-ACROP contempla sia la SBRT focale (30 Gy/3 fr o 35 Gy/5 fr) sia l'irradiazione nodale elettiva (ENRT), evidenziando l'eterogeneità delle strategie e dei volumi di trattamento [145]. Sul piano dell'erogazione, la SBRT può essere realizzata mediante acceleratori lineari (LINAC), che possono essere associati a tecniche di radioterapia a intensità modulata quali VMAT, e a sistemi di image-guidance (IGRT) che consentono un'elevata accuratezza geometrica nel trattamento di bersagli ossei o linfonodali extra-cranici; esistono inoltre sistemi robotici dedicati, anch'essi utilizzabili per l'erogazione di trattamenti stereotassici [147]. Indipendentemente dalla piattaforma scelta, l'MPPG 9.b sottolinea la necessità di un'elevata accuratezza geometrica, generalmente dell'ordine millimetrico, verifica isocentrica multi-angolo, dosimetria di piccoli campi e un programma di quality assurance comprensivo di verifiche equipment-specifiche, procedure-specifiche e paziente-specifiche, elementi resi indispensabili dalle dosi per frazione elevate tipiche di questi schemi [147]. La scelta della metodica di imaging utilizzata per identificare le sedi oligometastatiche da sottoporre a MDT assume particolare rilevanza, considerando la maggiore sensibilità della PET/TC con PSMA rispetto all'imaging convenzionale [9, 145].

1.10.3 Dati di outcome

I primi dati prospettici sull'efficacia della MDT nel carcinoma prostatico oligometastatico derivano principalmente, come già accennato, dai trial STOMP e ORIOLE, inizialmente condotti nel setting ormonosensibile. Nel trial ORIOLE, la progressione a 6 mesi è stata osservata nel 19% dei pazienti sottoposti a SABR rispetto al 61% di quelli mantenuti in osservazione, con un miglioramento significativo della progression-free survival (PFS). Lo studio ha inoltre evidenziato una minore comparsa di nuove lesioni nei pazienti nei quali tutte le sedi PSMA-avid erano state sottoposte a trattamento, senza riportare tossicità di grado ≥ 3 [142].

Il beneficio sulla PFS è stato successivamente confermato dall'analisi combinata a lungo termine di STOMP e ORIOLE, comprendente 116 pazienti e un follow-up mediano di 52,5 mesi. La PFS mediana è risultata pari a 11,9 mesi nel gruppo sottoposto a MDT rispetto a 5,9 mesi nel gruppo in osservazione, con una riduzione del rischio di progressione del 56%. Nella stessa analisi, tuttavia, non sono emerse differenze significative in termini di PFS radiografica, tempo allo sviluppo della malattia resistente alla castrazione o sopravvivenza globale [141].

Nel setting resistente alla castrazione, risultati particolarmente rilevanti derivano dal trial randomizzato di fase II ARTO, che ha confrontato abiraterone acetato e prednisone (AAP) da soli con l'associazione AAP e SBRT su tutte le sedi metastatiche in 157 pazienti con CRPC oligometastatico. A 6 mesi, una riduzione del PSA $\geq 50\%$ è stata ottenuta nel 92% dei pazienti trattati con SBRT rispetto al 68,3% del gruppo di controllo, mentre una risposta biochimica completa è stata osservata rispettivamente nel 56% e nel 23,2% dei pazienti. Anche la PFS è risultata significativamente migliore con l'aggiunta della SBRT: dopo un follow-up mediano di 24,9 mesi, la PFS mediana non era stata raggiunta nel braccio sperimentale rispetto a 17 mesi nel braccio di controllo. Non è stata invece osservata una differenza significativa in sopravvivenza globale e l'aggiunta della SBRT non ha determinato un evidente incremento degli eventi avversi [143].

Un setting diverso è stato valutato nel trial prospettico di fase II TRAP, nel quale la SBRT è stata utilizzata in pazienti con mCRPC oligoprogressivo durante trattamento con abiraterone o enzalutamide. Negli 81 pazienti effettivamente sottoposti a SBRT, dopo un follow-up mediano di 22,9 mesi, la PFS mediana è stata di 6,4 mesi e il 39% dei pazienti risultava libero da progressione a 12 mesi. Il controllo locale delle sedi irradiate a 6 mesi è stato dell'88%, mentre il tempo mediano all'inizio di un nuovo trattamento o alla morte è stato di 27 mesi; la sopravvivenza globale mediana è risultata pari a 27,2 mesi [144]. La qualità di vita è rimasta sostanzialmente stabile durante il follow-up e non sono state osservate tossicità acute di grado 3–4 correlate alla SBRT; tra gli eventi tardivi di grado 3–4, due sono stati considerati possibilmente correlati alla radioterapia [144]. I risultati devono comunque essere interpretati considerando la natura non randomizzata e a singolo braccio dello studio, che non consente un confronto diretto con la prosecuzione della sola terapia sistemica [144]. Nel complesso, i risultati dei singoli studi sono coerenti con quelli della revisione sistematica e meta-analisi di Persson e colleghi, che ha incluso sette trial randomizzati di fase II per un totale di 559 pazienti. Quattro studi hanno mostrato un miglioramento significativo della PFS, mentre non è stato evidenziato un aumento significativo della tossicità di grado ≥ 3 rispetto ai gruppi di controllo. Gli autori sottolineano tuttavia che i dati sulla sopravvivenza globale sono ancora immaturi e che la qualità delle evidenze disponibili rimane complessivamente bassa o moderata, rendendo necessari ulteriori studi randomizzati di fase III [148].

1.10.4 Studio PRECISE-MDT

In questo contesto, particolare interesse assume lo studio PRECISE-MDT, nato con l'obiettivo di valutare se la metodica di imaging utilizzata per identificare le metastasi possa influenzare gli outcome dei pazienti sottoposti a metastasis-directed therapy (MDT). Si tratta di uno studio retrospettivo multicentrico condotto su 402 pazienti con carcinoma prostatico oligorricorrente, comprendente sia pazienti con malattia ormono-sensibile sia pazienti resistenti alla castrazione. Per essere inclusi, i pazienti dovevano presentare un massimo di cinque metastasi linfonodali, ossee o viscerali, identificate mediante PET/TC con colina o con PSMA, e successivamente trattate con radioterapia stereotassica corporea, eventualmente associata a terapia sistemica [149].

Il presupposto dello studio deriva dalla progressiva introduzione della PET/TC con traccianti diretti contro il PSMA, caratterizzata da una maggiore sensibilità rispetto alla PET/TC con colina nella ristadiatione del carcinoma prostatico. Una più accurata identificazione delle sedi metastatiche potrebbe infatti consentire di definire meglio il reale carico di malattia e di sottoporre a trattamento tutte le lesioni evidenziabili, con una possibile influenza sull'efficacia della MDT. Lo studio ha quindi confrontato gli esiti dei pazienti nei quali la SBRT era stata guidata dalla PET/TC con PSMA con quelli dei pazienti studiati mediante PET/TC con colina [149].

Dopo propensity score matching, sono state ottenute due coorti comparabili di 120 pazienti ciascuna. Nei pazienti sottoposti a MDT guidata dalla PET/TC con PSMA, la sopravvivenza libera da progressione è risultata significativamente più lunga rispetto al gruppo studiato con colina, con una PFS mediana di 33,2 rispetto a 13,8 mesi. Anche il tempo al cambiamento della terapia sistemica per conversione polimetastatica è risultato maggiore nel gruppo PSMA, ed è stata inoltre osservata una differenza nella sopravvivenza globale a favore dello stesso gruppo. Gli autori sottolineano tuttavia che, trattandosi di uno studio retrospettivo e osservazionale, tali risultati non permettono di stabilire un rapporto causale definitivo tra la metodica di imaging utilizzata e il miglioramento degli outcome [149].

Questi risultati hanno quindi posto le basi per ulteriori analisi volte a valutare il possibile impatto della metodica di imaging nei differenti setting di malattia, sia quello resistente alla castrazione sia quello sensibile alla stessa.

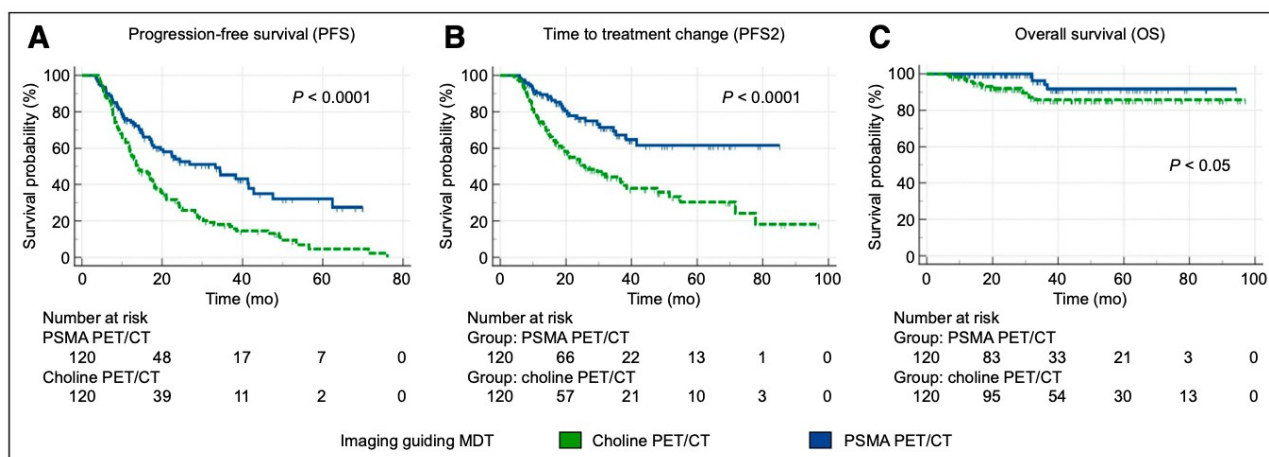


Figura 11, Curve di sopravvivenza rispetto alla modalità di imaging che ha guidato la MDT [149]

2. STUDIO SPERIMENTALE

2.1 INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, la terapia diretta alle metastasi (metastasis-directed therapy, MDT), eseguita prevalentemente mediante radioterapia stereotassica corporea (stereotactic body radiation therapy, SBRT), ha assunto un ruolo crescente nel carcinoma prostatico oligometastatico. Gli studi prospettici STOMP e ORIOLE e la loro successiva analisi combinata hanno mostrato un beneficio della MDT sul controllo della progressione nei pazienti con malattia oligometastatica ormonosensibile [141, 142]. Più recentemente, studi prospettici come ARTO e TRAP hanno valutato questa strategia anche nel setting resistente alla castrazione, mostrando come la SBRT possa contribuire al controllo di un numero limitato di sedi di malattia e ritardare il ricorso a un nuovo trattamento sistemico [143, 144]

In questo contesto, la metodica di imaging utilizzata per identificare le metastasi assume particolare rilevanza, poiché la definizione stessa di malattia oligometastatica dipende dalla capacità diagnostica dell'esame impiegato. L'imaging molecolare, e in particolare la PET/TC con PSMA, consente una caratterizzazione più accurata del burden di malattia rispetto alle metodiche convenzionali ed è indicato come metodica preferenziale per la selezione dei pazienti candidati a MDT [145].

Su queste premesse è stato sviluppato lo studio PRECISE-MDT, che ha evidenziato una possibile associazione tra la metodica PET/TC impiegata per guidare la MDT e gli outcome oncologici nei pazienti con carcinoma prostatico oligorisorrente [149]. Tuttavia, le precedenti analisi comprendevano sia pazienti ormonosensibili sia castrazione-resistenti e non erano specificamente focalizzate sul sottogruppo con carcinoma prostatico oligometastatico resistente alla castrazione (omCRPC). Il presente studio rappresenta pertanto un'analisi aggiornata della coorte PRECISE-MDT, ampliata con ulteriori pazienti omCRPC, con l'obiettivo di valutare l'associazione tra la metodica di imaging utilizzata per guidare la MDT, PET/TC con PSMA, PET/TC con colina o imaging convenzionale, e gli outcome clinici successivi al trattamento.

2.2 MATERIALI E METODI

2.2.1 Studio di popolazione e raccolta dati

I pazienti affetti da carcinoma prostatico oligometastatico resistente alla castrazione (omCRPC) e sottoposti a terapia diretta alle metastasi (MDT) sono stati identificati all'interno della coorte dello studio PRECISE-MDT [149]. La coorte originaria comprendeva pazienti con carcinoma prostatico oligorisorrente sottoposti a MDT in otto centri oncologici italiani di terzo livello tra il 2012 e il 2023; i criteri dello studio PRECISE-MDT prevedevano diagnosi istologicamente confermata di carcinoma prostatico, presenza di un numero limitato di localizzazioni metastatiche e trattamento mediante SBRT, con o senza concomitante trattamento sistemico [149].

La condizione di carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) è stata definita secondo i criteri delle linee guida della European Association of Urology [9]. Nell'analisi PRECISE-MDT originale, comprendente sia pazienti con malattia ormonosensibile (HSPC) sia pazienti con CRPC, i soggetti sottoposti a MDT guidata da imaging convenzionale erano stati esclusi dall'analisi comparativa poiché appartenevano esclusivamente al gruppo CRPC, determinando uno sbilanciamento tra le diverse modalità di imaging. Nella presente analisi, specificamente focalizzata sui pazienti con CRPC, tali soggetti sono stati invece inclusi, consentendo il confronto delle diverse strategie di imaging in una popolazione omogenea per stato di malattia. Sono stati inoltre inclusi sette pazienti CRPC sottoposti a MDT guidata da PET durante il medesimo periodo di studio, ma non compresi nell'analisi originaria per l'insufficiente durata del follow-up disponibile al precedente data cut-off; tali pazienti sono stati successivamente inclusi dopo la maturazione del follow-up.

Complessivamente, l'aggiornamento della coorte ha comportato l'inclusione di 27 ulteriori pazienti, portando a 102 il numero complessivo di soggetti con omCRPC analizzati. Il processo di selezione della popolazione è rappresentato schematicamente nella Figura 1.

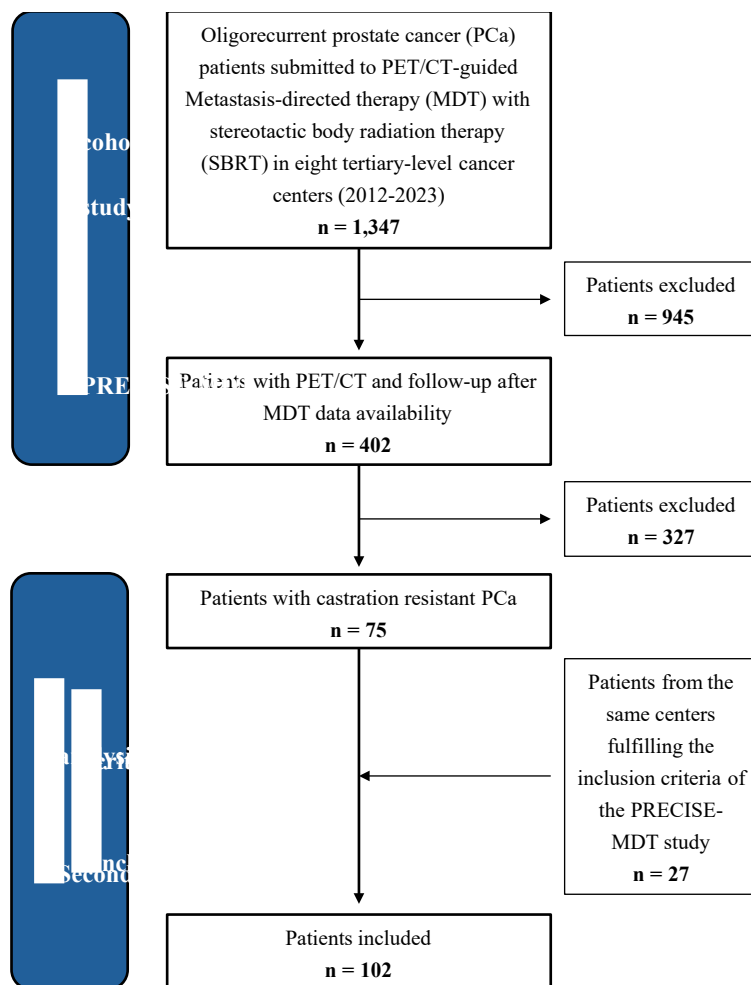


Figura 1. Flow-chart della selezione dei pazienti.

Lo studio è stato condotto nel rispetto della Dichiarazione di Helsinki e ha ricevuto l'approvazione del comitato etico locale (numero di registrazione 5/2023 - DB id 12914). Tutti i partecipanti hanno sottoscritto un consenso informato scritto.

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

La definizione dell'estensione di malattia e la successiva pianificazione della MDT sono state effettuate mediante imaging convenzionale oppure PET/TC con [^{18}F]F-fluorocolina, [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 o [^{18}F]F-PSMA-1007. Le procedure di imaging sono state eseguite secondo le raccomandazioni internazionali di riferimento [9, 75].

In considerazione del carattere retrospettivo e multicentrico dello studio, gli esami PET/TC sono stati acquisiti utilizzando differenti apparecchiature nei centri partecipanti. I principali parametri tecnici degli scanner, comprendenti modello dell'apparecchiatura, matrice di acquisizione, algoritmo di ricostruzione e dimensione del pixel, sono riportati nella Tabella 1.

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

All centers are located in Italy.

For institutions equipped with more than one PET/CT scanner, each device is described separately and identified by an increasing numerical value shown in parentheses after the institution's name.

Tabella 1. Parametri degli scanner PET/TC utilizzati nei centri partecipanti

La MDT è stata erogata mediante trattamento stereotassico delle sedi metastatiche secondo le raccomandazioni internazionali e i principi di buona pratica clinica [145]. L'associazione con il trattamento sistemico è stata definita in relazione al quadro clinico del singolo paziente, analogamente a quanto previsto nella coorte PRECISE-MDT originaria [149].

Il follow-up ha previsto una valutazione clinica associata al dosaggio sierico dell'antigene prostatico specifico (PSA) ogni 3–6 mesi a partire dal completamento della MDT. Nella coorte PRECISE-MDT originaria, il follow-up veniva condotto secondo i protocolli dei singoli centri e la ristadiatione era eseguita in presenza di progressione biochimica; un ulteriore trattamento metastasis-directed poteva essere considerato nei pazienti con successiva oligoprogressione, mentre la conversione a malattia polimetastatica determinava il ricorso alla modifica della terapia sistemica [149].

2.2.3 Analisi statistiche

Gli endpoint primari dello studio erano la sopravvivenza libera da recidiva biochimica (biochemical recurrence-free survival, BCRFS) e la sopravvivenza globale (overall survival, OS). Gli endpoint secondari comprendevano la sopravvivenza libera da metastasi (metastasis-free survival, MFS), la sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival, PFS) e il tempo alla modifica della terapia sistemica per conversione polimetastatica (PFS2). La recidiva biochimica utilizzata per la determinazione della BCRFS è stata definita secondo i criteri di Phoenix [128].

Le variabili continue sono state espresse come mediana e intervallo interquartile (IQR) e confrontate mediante test di Kruskal-Wallis, mentre le variabili categoriche sono state riportate come frequenze assolute e percentuali e confrontate mediante test del chi-quadrato o test esatto di Fisher. Quando necessario, sono state applicate correzioni di Holm o Bonferroni per confronti multipli. La significatività statistica è stata definita per valori di $p < 0,05$, considerando test a due code.

Per limitare il potenziale confondimento legato alla modalità di imaging utilizzata, è stato stimato un propensity score mediante regressione logistica multinomiale, includendo il grado ISUP, il valore di PSA al momento della MDT, la sede e il numero delle metastasi e il trattamento sistemico in corso al momento della MDT. Successivamente è stata applicata la metodologia inverse probability of treatment weighting (IPTW) a tutti i modelli di sopravvivenza. Sono stati utilizzati pesi stabilizzati al fine di ridurre la variabilità; come analisi di sensibilità, le osservazioni con pesi al di fuori del 1° e del 99° percentile sono state escluse mediante trimming.

Il bilanciamento delle covariate dopo ponderazione è stato valutato mediante le differenze medie standardizzate (standardized mean differences, SMD), considerando accettabili valori $< 0,20$. Le curve di sopravvivenza sono state stimate con il metodo di Kaplan-Meier e confrontate mediante log-rank test. Modelli di regressione di Cox a rischi proporzionali, sia ponderati sia non ponderati, sono stati utilizzati per stimare gli hazard ratio (HR) con relativi intervalli di confidenza al 95%. Le analisi sono state ripetute sia nel dataset con IPTW stabilizzato sia nella coorte sottoposta a trimming 1–99%. La sopravvivenza globale è stata inoltre valutata sia a partire dal completamento della MDT sia dalla diagnosi iniziale di carcinoma prostatico. Le analisi statistiche sono state eseguite mediante Python versione 3.13, utilizzando i pacchetti pandas, lifelines e statsmodels.

2.3 RISULTATI

2.3.1 Caratteristiche cliniche, di trattamento e di follow-up

Nell'analisi sono stati inclusi complessivamente 102 pazienti con omCRPC. La MDT era stata guidata da imaging convenzionale in 20 casi (19,6%), da PET/TC con colina in 56 casi (54,9%) e da PET/TC con PSMA in 26 casi (25,5%). Le caratteristiche cliniche, di imaging, di trattamento e di follow-up dei tre gruppi sono riportate nella Tabella 2.

	Conventional Imaging (n=20)	Choline PET/CT (n=56)	PSMA PET/CT (n=26)	P-value
Clinical characteristics				
Age (years)	68.15 [65.75, 78.0]	73.24 [68.42, 79.02]	73.39 [68.22, 76.54]	0.322
ISUP grade				0.700

ISUP grade 1	2 (10.0%)	10 (17.9%)	3 (11.5%)	
ISUP grade 2	3 (15.0%)	9 (16.1%)	2 (7.7%)	
ISUP grade 3	5 (25.0%)	10 (17.9%)	8 (30.8%)	
ISUP grade 4	3 (15.0%)	15 (26.8%)	5 (19.2%)	
ISUP grade 5	7 (35.0%)	12 (21.4%)	8 (30.8%)	
Systemic treatment at MDT				0.431
ADT	12 (60.0%)	43 (76.8%)	18 (69.2%)	
ADT + Chemotherapy	1 (5.0%)	3 (5.4%)	3 (11.5%)	
ADT + ARSI	7 (35.0%)	10 (17.9%)	5 (19.2%)	
PSA pre-MDT (ng/mL)	3.0 [2.37, 6.56]	3.46 [2.08, 6.81]	2.42 [0.98, 4.73]	0.089
Imaging findings				
Site of metastases				0.308
Lymph nodes	7 (35.0%)	35 (62.5%)	15 (57.7%)	
Bone	12 (60.0%)	20 (35.7%)	10 (38.5%)	
Visceral	1 (5.0%)	1 (1.8%)	1 (3.8%)	
Number of metastases				0.392
1	12 (60.0%)	37 (66.1%)	19 (73.1%)	
2	5 (25.0%)	15 (26.8%)	3 (11.5%)	
3	2 (10.0%)	4 (7.1%)	2 (7.7%)	
4	1 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (7.7%)	
Treatment and follow-up				
MDT dose (Gy)	35.5 [30.0, 36.0]	31.0 [30.0, 36.0]	35.0 [35.0, 36.0]	0.298
Number of fractions	4.0 [3.0, 6.0]	5.0 [3.0, 6.0]	5.0 [5.0, 5.0]	0.805
PSA nadir (ng/mL)	0.94 [0.07, 3.46]	0.99 [0.41, 2.82]	1.23 [0.2, 3.79]	0.900
PSA at BCR (ng/mL)	7.5 [4.12, 18.0]	5.2 [3.03, 12.21]	5.29 [3.01, 9.65]	0.478
Restaging imaging after MDT				< 0.001
Conventional Imaging	13 (65.0%)*	4 (7.2%)	1 (3.8%)	
Choline PET/CT	3 (15.0%)	31 (55.4%)*	2 (7.7%)	
PSMA PET/CT	0 (0.0%)	7 (12.5%)	17 (65.4%)*	

Categorical and continuous variables are expressed as absolute frequency (percentage) and median [interquartile range], respectively. Comparisons were performed using the chi-squared test or Fisher's exact test, and the Kruskal-Wallis test, respectively. Significant p-values are shown in bold.

*Significant difference in post-hoc analyses compared with the other two groups.

Table 2. Caratteristiche cliniche basali, di imaging, terapeutiche e di follow-up dei pazienti inclusi nello studio.

Al momento della MDT, la maggior parte dei pazienti era sottoposta a sola deprivazione androgenica (ADT), rispettivamente nel 60,0%, 76,8% e 69,2% dei soggetti appartenenti ai gruppi imaging convenzionale, PET/TC con colina e PET/TC con PSMA. L'associazione tra ADT e androgen receptor signalling inhibitors (ARSI) rappresentava il secondo schema terapeutico più frequente, seguito dall'associazione tra ADT e chemioterapia. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i gruppi per età, grado ISUP, trattamento sistemico al momento della MDT o livelli di PSA pre-MDT.

Le metastasi ossee risultavano numericamente più frequenti nel gruppo sottoposto a imaging convenzionale (60,0%), mentre le localizzazioni linfonodali predominavano nei gruppi PET/TC con colina (62,5%) e PET/TC con PSMA (57,7%), senza tuttavia differenze statisticamente significative nella distribuzione delle sedi metastatiche. Anche il numero delle metastasi, la dose complessiva di MDT e il numero di frazioni risultavano sostanzialmente comparabili tra i tre gruppi. Non sono state osservate differenze significative nei livelli di PSA al nadir successivo alla MDT né nel PSA al momento della recidiva biochimica.

La modalità di imaging utilizzata per la ristadiatione dopo MDT risultava invece significativamente associata alla metodica impiegata inizialmente per guidare il trattamento ($p < 0,001$): nella maggior parte dei casi veniva infatti mantenuta la stessa modalità di imaging utilizzata in occasione della MDT.

Dopo applicazione dell'IPTW, tutte le covariate incluse nel propensity score presentavano SMD $< 0,20$, documentando un bilanciamento adeguato tra i gruppi.

	SMDs		
	Unweighted	Post-IPTW stabilized	Post-IPTW trimmed
ISUP grade	0.238	0.142	0.161
Systemic treatment at MDT	0.385	0.180	0.175
PSA pre-MDT	0.247	0.006	0.011
Site of metastases	0.538	0.082	0.110
Number of metastases	0.174	0.037	0.045

Tabella 3 Differenze medie standardizzate (SMD) delle covariate prognostiche tra i pazienti sottoposti a imaging convenzionale e quelli sottoposti a PET/TC per guidare la terapia diretta alle metastasi, prima e dopo l'applicazione della ponderazione per l'inverso della probabilità di trattamento (IPTW), stabilizzata e troncata al 1° e al 99° percentile.

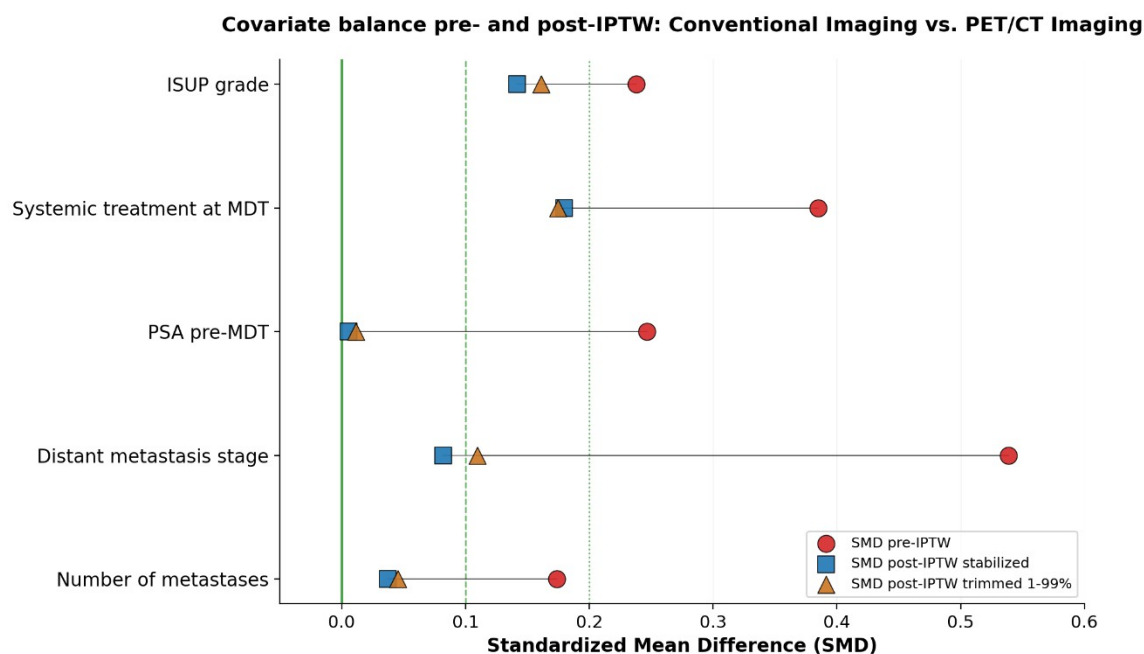


Figura 2. Loveplot delle differenze medie standardizzate delle covariate prognostiche prima e dopo l'applicazione dell'IPTW.

2.3.2 Sopravvivenza libera da recidiva biochimica e sopravvivenza globale

Nel corso del follow-up, una recidiva biochimica è stata osservata in 19 pazienti del gruppo imaging convenzionale (95,0%), 44 del gruppo PET/TC con colina (78,6%) e 11 del gruppo PET/TC con PSMA (42,3%). La MDT guidata da PET/TC con PSMA è risultata associata a una BCRFS significativamente più lunga rispetto sia alla PET/TC con colina, con mediana non raggiunta rispetto a 11,7 mesi ($p = 0,008$), sia all'imaging convenzionale, con mediana non raggiunta rispetto a 7,1 mesi ($p = 0,002$). I risultati si sono mantenuti coerenti anche nell'analisi di sensibilità eseguita mediante trimming dei pesi IPTW al 1°–99° percentile.

Al momento dell'analisi erano stati registrati complessivamente 36 decessi: 10 nel gruppo imaging (11,5%). La sopravvivenza globale è risultata significativamente più lunga nei pazienti sottoposti a MDT guidata da PET/TC con PSMA rispetto a quelli trattati sulla base dell'imaging convenzionale, con mediana non raggiunta nel primo gruppo e pari a 45,97 mesi nel secondo ($p = 0,028$). Il confronto tra PET/TC con PSMA e PET/TC con colina non ha invece raggiunto la significatività statistica ($p = 0,149$). Anche tali risultati sono rimasti sostanzialmente invariati nell'analisi di sensibilità con IPTW sottoposto a trimming.

	Conventional Imaging vs PET/CT			Choline PET/CT vs PSMA PET/CT		
	HR (95% CI)	p-value ^a	p-value ^b	HR (95% CI)	p-value ^a	p-value ^b
BCRFS						
Conventional Imaging	1 (Ref)					
Choline PET/CT	0.68 (0.39-1.17)	0.080	0.079	1 (Ref)		
PSMA PET/CT	0.35 (0.17-0.73)	0.003	0.003	0.46 (0.24-0.88)	0.009	0.009
MFS						
Conventional Imaging	1 (Ref)					
Choline PET/CT	0.66 (0.37-1.20)	0.087	0.087	1 (Ref)		
PSMA PET/CT	0.78 (0.39-1.54)	0.238	0.238	1.10 (0.63-1.93)	0.634	0.634
PFS2						
Conventional Imaging	1 (Ref)					
Choline PET/CT	0.88 (0.45-1.69)	0.348	0.348	1 (Ref)		
PSMA PET/CT	1.06 (0.51-2.20)	0.563	0.563	1.26 (0.71-2.22)	0.786	0.786
PFS						
Conventional Imaging	1 (Ref)					
Choline PET/CT	0.81 (0.47-1.39)	0.222	0.222	1 (Ref)		
PSMA PET/CT	0.77 (0.41-1.44)	0.206	0.206	0.86 (0.52-1.43)	0.282	0.282
OS						
Conventional Imaging	1 (Ref)					
Choline PET/CT	0.55 (0.25-1.24)	0.076	0.076	1 (Ref)		
PSMA PET/CT	0.30 (0.08-1.07)	0.032	0.032	0.55 (0.17-1.76)	0.157	0.157
OS since diagnosis						
Conventional Imaging	1 (Ref)					
Choline PET/CT	0.42 (0.19-0.96)	0.020	0.020	1 (Ref)		
PSMA PET/CT	0.20 (0.05-0.70)	0.006	0.006	0.29 (0.09-0.89)	0.016	0.016

^a stabilized IPTW, ^b 1-99% trimmed IPTW. Significant p-values are shown in bold.

Abbreviations: BCRFS, biochemical recurrence-free survival; MFS, metastasis-free survival; PFS2, time to systemic treatment change due to polymetastatic conversion; PFS, progression-free survival, OS, overall survival.

Tabella 4. Analisi di regressione di Cox degli esiti clinici, aggiustate mediante ponderazione per l'inverso della probabilità di trattamento (IPTW) con pesi stabilizzati e troncati al 1° e al 99° percentile

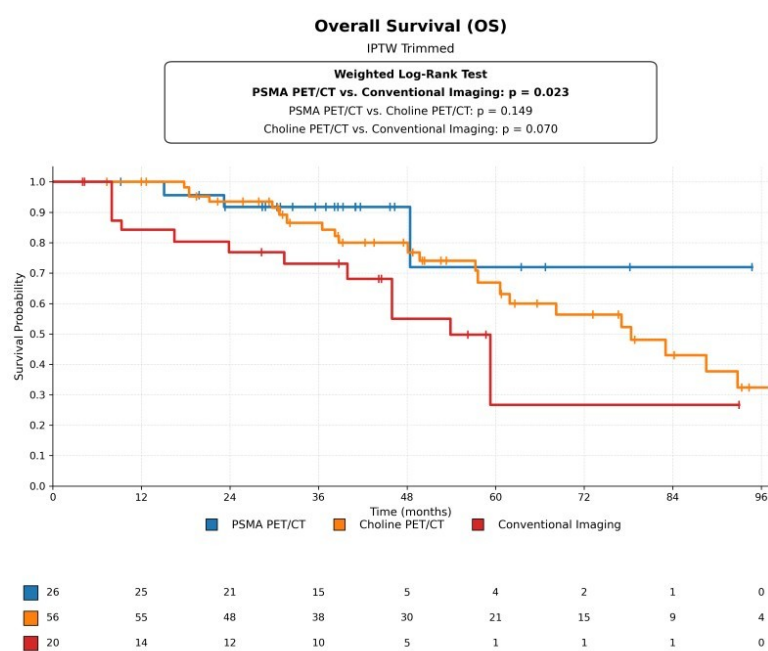
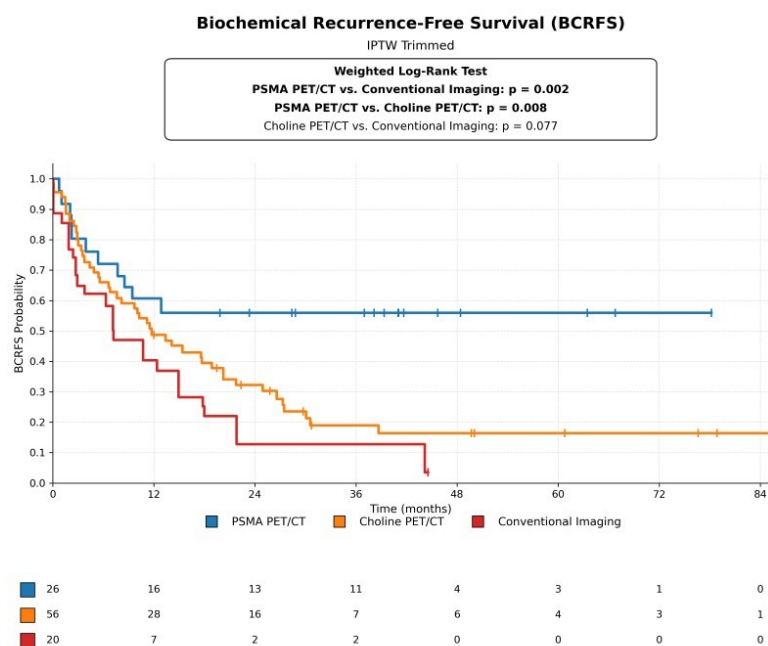


Figura 3. Curve di Kaplan–Meier per la sopravvivenza libera da recidiva biochimica e la sopravvivenza globale, aggiustate mediante ponderazione per l’inverso della probabilità di trattamento (IPTW), con pesi troncati al 1° e al 99° percentile.

Considerando la sopravvivenza globale a partire dalla diagnosi iniziale di carcinoma prostatico, il gruppo PET/TC con PSMA ha mostrato una sopravvivenza significativamente più lunga rispetto sia al gruppo PET/TC con colina (mediana non raggiunta vs 246,6 mesi; $p = 0,013$) sia al gruppo imaging

convenzionale (mediana non raggiunta vs 169,4 mesi; $p = 0,003$). Anche la PET/TC con colina è risultata associata a una sopravvivenza più lunga rispetto all'imaging convenzionale ($p = 0,015$).

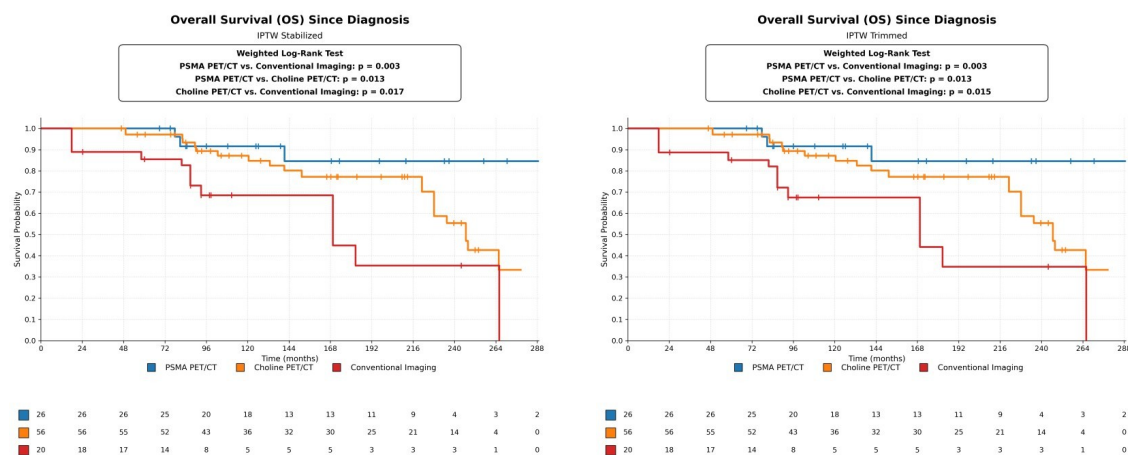


Figura 4. Curve di Kaplan–Meier per la sopravvivenza globale dalla diagnosi iniziale di carcinoma prostatico, aggiustate mediante ponderazione per l'inverso della probabilità di trattamento (IPTW), con pesi stabilizzati (a sinistra) e troncati al 1° e al 99° percentile (a destra).

2.3.3 Controllo di malattia a distanza e altri outcome clinici

Nel corso del follow-up, nuove localizzazioni metastatiche sono state rilevate nel 90,0% dei pazienti sottoposti a MDT guidata da imaging convenzionale, nel 69,6% di quelli del gruppo PET/TC con colina e nel 69,2% del gruppo PET/TC con PSMA. La conversione a malattia polimetastatica con conseguente necessità di modificare il trattamento sistemico è stata osservata rispettivamente nel 70,0%, 62,5% e 69,2% dei pazienti, mentre una progressione di malattia si è verificata nel 100%, 91,1% e 84,6% dei tre gruppi.

Dopo correzione mediante IPTW non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra le modalità di imaging per la sopravvivenza libera da metastasi, la cui mediana è risultata pari rispettivamente a 8,2, 21,0 e 11,4 mesi nei gruppi imaging convenzionale, PET/TC con colina e PET/TC con PSMA. Analogamente, non sono emerse differenze significative per il tempo alla modifica della terapia sistemica conseguente a conversione polimetastatica (PFS2: 11,0 vs 27,6 vs 12,7 mesi) né per la sopravvivenza libera da progressione complessiva (PFS: 7,1 vs 10,6 vs 7,9 mesi; tutti i confronti $p > 0,05$).

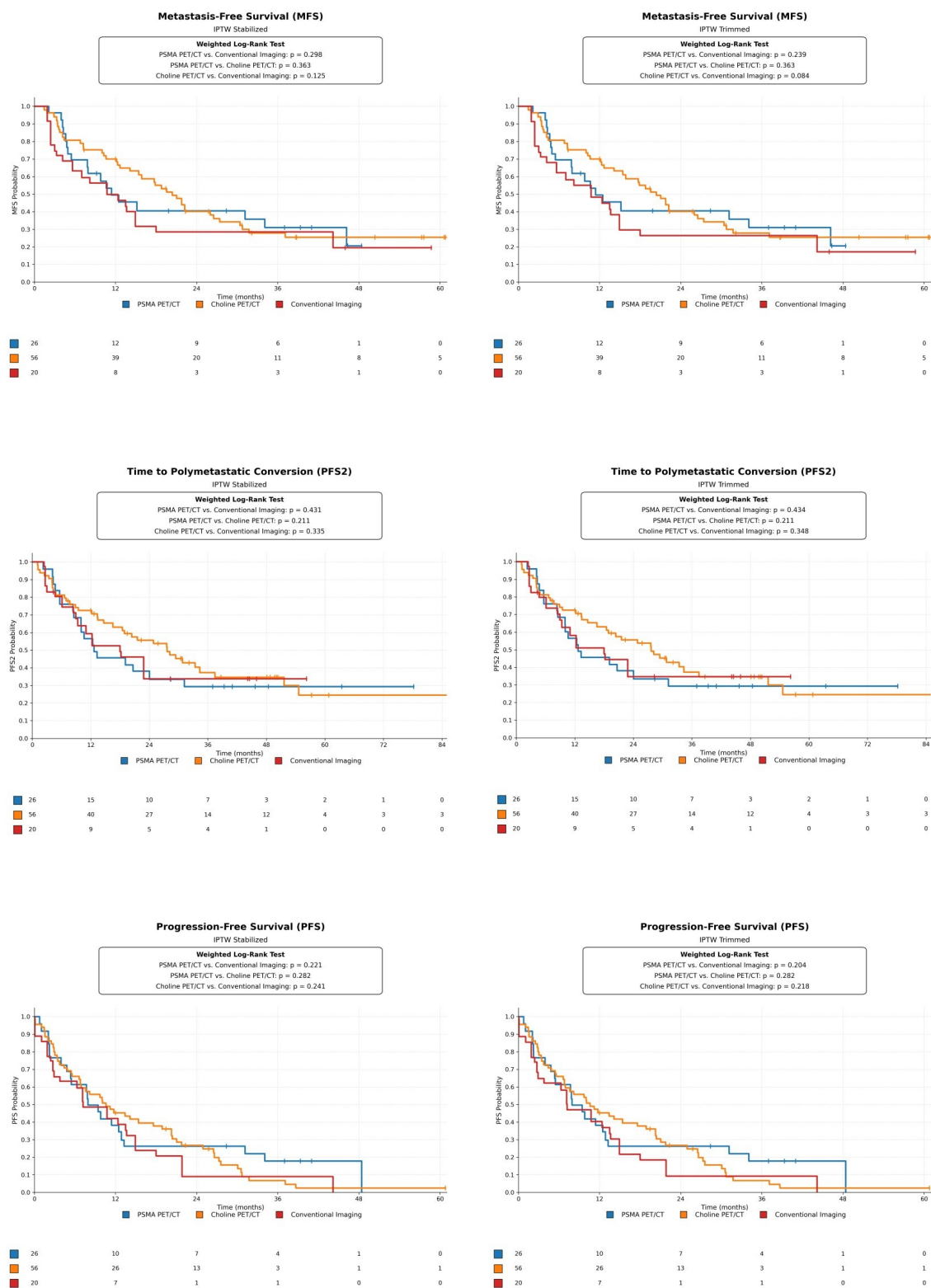


Figura 5. Curve di Kaplan–Meier per la sopravvivenza libera da metastasi, il tempo alla conversione in malattia polimetastatica con conseguente modifica del trattamento sistemico e la sopravvivenza libera da progressione, aggiustate mediante ponderazione per l’inverso della probabilità di trattamento (IPTW), con

2.4 DISCUSSIONE

I risultati della presente analisi aggiornata della coorte PRECISE-MDT suggeriscono che, nei pazienti con omCRPC sottoposti a MDT, la modalità di imaging utilizzata per identificare e guidare il trattamento delle sedi metastatiche possa associarsi a differenti outcome clinici. In particolare, la MDT guidata da PET/TC con PSMA è risultata associata a un controllo biochimico più prolungato rispetto sia alla PET/TC con colina sia all'imaging convenzionale e a una maggiore sopravvivenza globale rispetto all'imaging convenzionale. Considerata la natura retrospettiva e osservazionale dello studio, tali associazioni non consentono tuttavia di stabilire un rapporto causale tra scelta dell'imaging e beneficio oncologico: il risultato potrebbe riflettere, almeno in parte, una migliore selezione dei pazienti, una maggiore capacità di identificare e trattare tutte le sedi di malattia o la presenza di fattori confondenti residui.

Questi risultati si inseriscono in un quadro di evidenze progressivamente crescente sull'impiego della MDT nel carcinoma prostatico oligometastatico resistente alla castrazione. Nel trial randomizzato di fase II ARTO, l'aggiunta della SBRT alla terapia con abiraterone ha determinato un miglioramento della PFS rispetto al solo trattamento sistemico nei pazienti con omCRPC [143]. Nello stesso studio, l'aggiunta della SBRT è risultata inoltre associata a un prolungamento del tempo al successivo trattamento rispetto alla sola terapia con abiraterone, dato che supporta la possibilità di ritardare l'intensificazione terapeutica in pazienti selezionati [143].

Ulteriori indicazioni provengono dallo studio prospettico di fase II MEDCARE, nel quale la NEST-FS è risultata più lunga nei pazienti in cui tutte le lesioni visibili alla PSMA PET/TC erano state trattate rispetto a quelli in cui alcune sedi PSMA-positive non erano state sottoposte a terapia diretta (31 vs 13 mesi; $p = 0,002$), sebbene la numerosità campionaria fosse limitata [150]. Nel complesso, questi dati rafforzano l'ipotesi che, nel setting resistente alla castrazione, sia la sensibilità dell'imaging sia la completezza dell'ablazione delle sedi metastatiche possano contribuire all'efficacia della strategia MDT.

Un aspetto particolarmente rilevante riguarda l'eterogeneità delle metodiche utilizzate per definire la condizione oligometastatica. La letteratura disponibile sulla SBRT nel mCRPC è caratterizzata in larga parte da studi retrospettivi e da protocolli di imaging non uniformi, fattore che può contribuire alla variabilità degli outcome riportati [151]. Allo stesso modo, i risultati ottenuti in coorti sottoposte a stadiazione con metodiche differenti devono essere confrontati con cautela, poiché la maggiore sensibilità della PSMA PET può modificare la popolazione classificata come oligometastatica [152].

La presente analisi affronta inoltre uno dei principali limiti dello studio PRECISE-MDT originale, nel quale il sottogruppo CRPC era numericamente limitato e non consentiva un'analisi specificamente dedicata a questa fase di malattia [149]. L'inclusione dei pazienti sottoposti a MDT guidata da imaging convenzionale e di ulteriori pazienti PET-guided ha permesso di ampliare la popolazione omCRPC e di confrontare le tre principali strategie di imaging all'interno di un setting clinico maggiormente omogeneo.

I risultati relativi agli endpoint secondari richiedono tuttavia una lettura equilibrata. Sebbene la PET/TC con PSMA sia risultata associata a una migliore BCRFS e, rispetto all'imaging convenzionale, a una maggiore OS, non sono state osservate differenze statisticamente significative per MFS, PFS2 e PFS. Pertanto, i dati non dimostrano un beneficio uniforme della metodica PSMA su

tutti gli endpoint di progressione e rafforzano la necessità di interpretare i risultati in termini associativi.

Tra i principali limiti dello studio devono essere considerati il disegno retrospettivo e osservazionale, la numerosità relativamente contenuta del campione e il conseguente rischio di bias di selezione e di potenza statistica limitata. Sebbene l'applicazione dell'IPTW abbia consentito di ottenere un adeguato bilanciamento delle principali variabili prognostiche osservate, non può essere esclusa la presenza di confondimento residuo. Inoltre, l'eterogeneità delle terapie sistemiche e delle strategie di radioterapia, così come la mancata modellizzazione del tipo e della durata dei precedenti trattamenti sistemici, potrebbe aver influenzato gli outcome. Tali elementi impediscono di attribuire con certezza alla sola metodica di imaging le differenze osservate. Tra i punti di forza figurano invece il carattere multicentrico e real-world della coorte, l'aggiornamento specificamente focalizzato sulla popolazione omCRPC e l'impiego di metodologie statistiche basate sul propensity score per ridurre le differenze prognostiche tra i gruppi.

2.5 CONCLUSIONI

La presente analisi aggiornata della coorte PRECISE-MDT evidenzia, nei pazienti con carcinoma prostatico oligometastatico resistente alla castrazione, un'associazione tra la modalità di imaging utilizzata per guidare la MDT e alcuni degli outcome oncologici successivi al trattamento. In particolare, la PET/TC con PSMA è risultata associata a una maggiore sopravvivenza libera da recidiva biochimica rispetto alla PET/TC con colina e all'imaging convenzionale e a una maggiore sopravvivenza globale rispetto all'imaging convenzionale. Non sono state invece evidenziate differenze significative per MFS, PFS2 e PFS. Alla luce del disegno retrospettivo, non è possibile stabilire se il beneficio osservato sia direttamente attribuibile alla maggiore sensibilità dell'imaging PSMA, a una più accurata selezione dei pazienti e delle lesioni da trattare o a fattori confondenti residui. Saranno pertanto necessari studi prospettici per confermare questi risultati e definire con maggiore precisione il ruolo dell'imaging PSMA nella pianificazione della MDT nel setting omCRPC.

3. BIBLIOGRAFIA

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):38-52. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.005. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31493960.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31493960/>
2. Leung DK, Wong CH, Ko IC, Siu BW, Liu AQ, Meng HY, Yuen SK, Chen S, Hu Q, Ng CF, Teoh JYC. Global Trends in the Incidence, Mortality, and Risk-attributable Deaths for Prostate, Bladder, and Kidney Cancers: A Systematic Analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Eur Urol Oncol.* 2025 Dec;8(6):1533-1543. doi: 10.1016/j.euo.2025.05.007. Epub 2025 May 28. PMID: 40441940.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40441940/>
3. Vaccarella S, Li M, Bray F, Kvale R, Serraino D, Lorenzoni V, Auvinen A, Dal Maso L. Prostate cancer incidence and mortality in Europe and implications for screening activities: population based study. *BMJ.* 2024 Sep 4;386:e077738. doi: 10.1136/bmj-2023-077738. Erratum in: *BMJ.* 2024 Sep 11;386:q1995. doi: 10.1136/bmj.q1995. PMID: 39231588; PMCID: PMC11372856.
<https://www.bmj.com/content/386/bmj-2023-077738>
4. AIRC. Tumore alla prostata: sintomi, prevenzione, cause, diagnosi. <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-della-prostata> (agg. 1° agosto 2025).
5. AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2024. Intermedia Editore, 2024.
<https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/>
6. AIOM, AIRO, AIMN, SIRM, SIU, SIUrO. Linee Guida Carcinoma della Prostata, edizione 2024. SNLG-ISS, 2 ottobre 2024.
https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG450+AIOM_Ca_prostata_agg2024.pdf/9fdaeafb-f211-2364-a986-080f3fb445c7?t=1727858506223
7. Spandonaro F, D'Angela D, Polistena B, Bruzzi P, Iacovelli R, Luccarini I, Stagni P, Brigido A. Prevalence of Prostate Cancer at Different Clinical Stages in Italy: Estimated Burden of Disease Based on a Modelling Study. *Biology (Basel).* 2021 Mar 10;10(3):210. doi: 10.3390/biology10030210. PMID: 33801914; PMCID: PMC7999492.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33801914/>
8. Graham NJ, Souter LH, Salami SS. A systematic review of family history, race/ethnicity, and genetic risk on prostate cancer detection and outcomes: Considerations in PSA-based screening. *Urol Oncol.* 2025 Jan;43(1):29-40. doi: 10.1016/j.urolonc.2024.06.002. Epub 2024 Jul 15. PMID: 39013715.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39013715/>

9. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2025 (Limited Update, March 2025)
<https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>

10. Adjakly M, Ngollo M, Dagdemir A, Judes G, Pajon A, Karsli-Ceppioglu S, Penault-Llorca F, Boiteux JP, Bignon YJ, Guy L, Bernard-Gallon D. Prostate cancer: The main risk and protective factors-Epigenetic modifications. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 Feb;76(1):25-41. doi: 10.1016/j.ando.2014.09.001. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25592466.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25592466/>

11. McHugh J, Bancroft E, Kote-Jarai Z, Eeles R. Prostate Cancer: genetics in practice now and in the future. *Hered Cancer Clin Pract*. 2025 Mar 25;23(1):11. doi: 10.1186/s13053-025-00310-1. PMID: 40134022; PMCID: PMC11938723.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40134022/>

12. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent MÉ. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*. 2015 Sep 18;15:913. doi: 10.1186/s12889-015-2260-x. PMID: 26385727; PMCID: PMC4574395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26385727/>

13. Davies NM, Gaunt TR, Lewis SJ, Holly J, Donovan JL, Hamdy FC, Kemp JP, Eeles R, Easton D, Kote-Jarai Z, Al Olama AA, Benlloch S, Muir K, Giles GG, Wiklund F, Gronberg H, Haiman CA, Schleutker J, Nordestgaard BG, Travis RC, Neal D, Pashayan N, Khaw KT, Stanford JL, Blot WJ, Thibodeau S, Maier C, Kibel AS, Cybulski C, Cannon-Albright L, Brenner H, Park J, Kaneva R, Batra J, Teixeira MR, Pandha H; PRACTICAL consortium; Lathrop M, Smith GD, Martin RM. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control*. 2015 Nov;26(11):1603-16. doi: 10.1007/s10552-015-0654-9. Epub 2015 Sep 19. PMID: 26387087; PMCID: PMC4596899.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26387087/>

14. Rivera-Izquierdo M, Pérez de Rojas J, Martínez-Ruiz V, Pérez-Gómez B, Sánchez MJ, Khan KS, Jiménez-Moleón JJ. Obesity as a Risk Factor for Prostate Cancer Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of 280,199 Patients. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 19;13(16):4169. doi: 10.3390/cancers13164169. PMID: 34439328; PMCID: PMC8392042.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34439328/>

15. Cui H, Zhang W, Zhang L, Qu Y, Xu Z, Tan Z, Yan P, Tang M, Yang C, Wang Y, Chen L, Xiao C, Zou Y, Liu Y, Zhang L, Yang Y, Yao Y, Li J, Liu Z, Yang C, Jiang X, Zhang B. Risk factors for prostate cancer: An umbrella review of prospective observational studies and mendelian randomization analyses. *PLoS Med*. 2024 Mar 15;21(3):e1004362. doi: 10.1371/journal.pmed.1004362. PMID: 38489391; PMCID: PMC10980219.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38489391/>

16. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, Breau RH, Batista JL, Olumi AF, Mucci LA, Adami HO, Sørensen HT. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol*. 2014 Dec;66(6):1012-20. doi: 10.1016/j.eururo.2014.04.027. Epub 2014 May 22. PMID: 24857538.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857538/>
17. Lin PH, Burwell AD, Giovannucci EL, Loeb S, Chan JM, Tuttle B, Nunzio C, Bjartell A, Aronson W, Freedland SJ. Dietary Patterns in Prostate Cancer Prevention and Management: A Systematic Review of Prospective Cohort Studies and Randomized Clinical Trials. *Eur Urol*. 2025 Dec;88(6):571-588. doi: 10.1016/j.eururo.2025.07.017. Epub 2025 Aug 19. PMID: 40835500.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40835500/>
18. Htet T, Cheng F, Yang U, Harikrishna A, Preda V, Chen J. The Impact of Different Dietary Patterns on Mortality and Prognosis After Non-Metastatic Prostate Cancer Diagnosis: A Systematic Review. *Healthcare (Basel)*. 2025 Sep 2;13(17):2201. doi: 10.3390/healthcare13172201. PMID: 40941553; PMCID: PMC12428250.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40941553/>
19. Applegate CC, Rowles JL, Ranard KM, Jeon S, Erdman JW. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 Jan 4;10(1):40. doi: 10.3390/nu10010040. PMID: 29300347; PMCID: PMC5793268.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300347/>
20. Russo GI, Calogero AE, Condorelli RA, Scalia G, Morgia G, La Vignera S. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male*. 2020 Jun;23(2):132-138. doi: 10.1080/13685538.2018.1455178. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29571270.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29571270/>
21. Lian WQ, Luo F, Song XL, Lu YJ, Zhao SC. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit*. 2015 Jul 1;21:1902-10. doi: 10.12659/MSM.893579. PMID: 26126881; PMCID: PMC4502545.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4502545/>
22. Humphrey PA, Andriole GL. Prostate cancer diagnosis. *Mo Med*. 2010 Mar-Apr;107(2):107-12. PMID: 20446517; PMCID: PMC6188279.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6188279/>
23. Ficarra V, Bartoletti R, Borghesi M, DE Nunzio C, Falagario UG, Gandaglia G, Giannarini G, Minervini A, Mirone V, Porpiglia F, Rocco B, Salonia A, Verze P, Carrieri G; Italian Society of Urology (SIU) panel. Prostate cancer diagnostic pathway in men with lower urinary tract symptoms or performing opportunistic screening: The Italian Society of Urology (SIU) position paper. *Minerva Urol Nephrol*. 2024 Oct;76(5):530-535. doi: 10.23736/S2724-6051.24.06118-4. PMID: 39320245.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39320245/>

24. Surintranont J, Zhou M. Prostate Pathology: What is New in the 2022 WHO Classification of Urinary and Male Genital Tumors? *Pathologica*. 2022 Feb;115(1):41-56. doi: 10.32074/1591-951X-822. Epub 2023 Jan 16. PMID: 36645399; PMCID: PMC10342214.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10342214/>
25. <https://radiologyassistant.nl/abdomen/prostate/prostate-cancer-pi-rads-v2-1-1>
26. Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017.
<https://www.uicc.org/what-we-do/sharing-knowledge/tnm>
27. <https://www.francescotagliaferro.com/post/tumore-della-prostata-rm-multiparametrica-della-prostata-e-biopsia-prostatica-fusion>
28. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2004 Mar;17(3):292-306. doi: 10.1038/modpathol.3800054. PMID: 14976540.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14976540/>
29. Kench JG, Amin MB, Berney DM, Comp  rat EM, Cree IA, Gill AJ, Hartmann A, Menon S, Moch H, Netto GJ, Raspollini MR, Rubin MA, Tan PH, Tsuzuki T, Turjalic S, van der Kwast TH, Zhou M, Srigley JR. WHO Classification of Tumours fifth edition: evolving issues in the classification, diagnosis, and prognostication of prostate cancer. *Histopathology*. 2022 Oct;81(4):447-458. doi: 10.1111/his.14711. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35758185; PMCID: PMC9542779.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9542779/>
30. <https://sperlingprostatecenter.com/wp-content/themes/sperlingprostatecenter/images/Gleason-scale.png>
31. Surintranont J, Zhou M. Prostate Pathology: What is New in the 2022 WHO Classification of Urinary and Male Genital Tumors? *Pathologica*. 2022 Feb;115(1):41-56. doi: 10.32074/1591-951X-822. Epub 2023 Jan 16. PMID: 36645399; PMCID: PMC10342214.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10342214/>
32. https://www.researchgate.net/figure/The-International-Society-of-Urological-Pathology-ISUP-grading-system_tbl1_356689830
33. Guo CC, Czerniak B. Updates of Prostate Cancer from the 2022 World Health Organization Classification of the Urinary and Male Genital Tumors. *J Clin Transl Pathol*. 2023 Jan-Mar;3(1):26-34. doi: 10.14218/jctp.2022.00029. Epub 2023 Jan 17. PMID: 38605939; PMCID: PMC11007763.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11007763/>

34. Morote J, Paesano N, Picola N, Muñoz-Rodríguez J, Ruiz-Plazas X, Muñoz-Rivero MV, Celma A, García-de Manuel G, Miró B, Abascal JM, Servian P, Méndez O, Trilla E. The Role of Digital Rectal Examination for Early Detection of Significant Prostate Cancer in the Era of Magnetic Resonance Imaging. *Life (Basel)*. 2024 Oct 23;14(11):1359. doi: 10.3390/life14111359. PMID: 39598158; PMCID: PMC11595409.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39598158/>
35. Bozeman CB, Carver BS, Caldito G, Venable DD, Eastham JA. Prostate cancer in patients with an abnormal digital rectal examination and serum prostate-specific antigen less than 4.0 ng/mL. *Urology*. 2005 Oct;66(4):803-7. doi: 10.1016/j.urology.2005.04.058. PMID: 16230142.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16230142/>
36. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, Bawor M, Banfield L, Profetto J. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2018 Mar;16(2):149-154. doi: 10.1370/afm.2205. PMID: 29531107; PMCID: PMC5847354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29531107/>
37. Matsukawa A, Yanagisawa T, Bekku K, Kardoust Parizi M, Laukhtina E, Klemm J, Chiujdea S, Mori K, Kimura S, Fazekas T, Miszczyk M, Miki J, Kimura T, Karakiewicz PI, Rajwa P, Shariat SF. Comparing the Performance of Digital Rectal Examination and Prostate-specific Antigen as a Screening Test for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2024 Aug;7(4):697-704. doi: 10.1016/j.euo.2023.12.005. Epub 2024 Jan 4. PMID: 38182488.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38182488/>
38. Sundaresan VM, Smani S, Rajwa P, Renzulli J, Sprenkle PC, Kim IY, Leapman MS. Prostate-specific antigen screening for prostate cancer: Diagnostic performance, clinical thresholds, and strategies for refinement. *Urol Oncol*. 2025 Jan;43(1):41-48. doi: 10.1016/j.urolonc.2024.06.003. Epub 2024 Jul 17. PMID: 39019723.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39019723/>
39. Choi YH, Cho SY, Cho IR. The different reduction rate of prostate-specific antigen in dutasteride and finasteride. *Korean J Urol*. 2010 Oct;51(10):704-8. doi: 10.4111/kju.2010.51.10.704. Epub 2010 Oct 21. PMID: 21031091; PMCID: PMC2963784.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21031091/>
40. Andriole GL, Bostwick D, Brawley OW, Gomella L, Marberger M, Montorsi F, Pettaway C, Tammela TL, Teloken C, Tindall D, Freedland SJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler I, Castro R, Rittmaster RS; REDUCE Study Group. 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. *J Urol*. 2011 Jan;185(1):126-31. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.011. Epub 2010 Nov 12. PMID: 21074214.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074214/>

41. Wang S, Kozarek J, Russell R, Drescher M, Khan A, Kundra V, Barry KH, Naslund M, Siddiqui MM. 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. *Eur Urol Oncol*. 2024 Apr;7(2):189-203. doi: 10.1016/j.euo.2023.08.002. Epub 2023 Aug 26. PMID: 37640584; PMCID: PMC12826839.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37640584/>
42. Garrido MM, Bernardino RM, Marta JC, Holdenrieder S, Guimarães JT. Tumour markers in prostate cancer: The post-prostate-specific antigen era. *Ann Clin Biochem*. 2022 Jan;59(1):46-58. doi: 10.1177/00045632211041890. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34463154.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34463154/>
43. Abdel Gawad AM, Aboelsaad AY, Elsayed AF, Hassan EMAE, Ashour AY, Ashour AY, El-Dydamony EM, Elzamek MM, Soliman AA, Elsegeay H, Wahsh AF, Elebiary MF, Alkenawy MAER, Elkasaby MH, Hassan AA. Standalone 29-MHz micro-ultrasound for classifying clinically significant prostate cancer: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis of prospective studies. *Abdom Radiol (NY)*. 2026 Jun;51(6):2979-2992. doi: 10.1007/s00261-025-05218-x. Epub 2025 Oct 31. PMID: 41171406; PMCID: PMC13109128.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41171406/>
44. Xie J, Jin C, Liu M, Sun K, Jin Z, Ding Z, Gong X. MRI/Transrectal Ultrasound Fusion-Guided Targeted Biopsy and Transrectal Ultrasound-Guided Systematic Biopsy for Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Oncol*. 2022 May 23;12:880336. doi: 10.3389/fonc.2022.880336. PMID: 35677152; PMCID: PMC9169152.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35677152/>
45. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, Tempany CM, Choyke PL, Cornud F, Margolis DJ, Thoeny HC, Verma S, Barentsz J, Weinreb JC. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019 Sep;76(3):340-351. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.033. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30898406.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898406/>
46. <https://www.topdoctors.it/dizionario-medico/risonanza-multiparametrica-prostata/>
(immagine)
47. Oerther B, Nedelcu A, Engel H, Schmucker C, Schwarzer G, Brugger T, Schoots IG, Eisenblaetter M, Sigle A, Gratzke C, Bamberg F, Benndorf M. Update on PI-RADS Version 2.1 Diagnostic Performance Benchmarks for Prostate MRI: Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2024 Aug;312(2):e233337. doi: 10.1148/radiol.233337. Erratum in: *Radiology*. 2024 Sep;312(3):e249024. doi: 10.1148/radiol.249024. PMID: 39136561.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39136561/>

48. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M; PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017 Feb 25;389(10071):815-822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28110982.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110982/>
49. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budäus L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Virdi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM; PRECISION Study Group Collaborators. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1767-1777. doi: 10.1056/NEJMoa1801993. Epub 2018 Mar 18. PMID: 29552975; PMCID: PMC9084630.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29552975/>
50. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2019 Feb 13;17(1):31. doi: 10.1186/s12957-019-1573-0. PMID: 30760274; PMCID: PMC6375152.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30760274/>
51. Wei C, Szewczyk-Bieda M, Bates AS, Donnan PT, Rauchhaus P, Gandy S, Ragupathy SKA, Singh P, Coll K, Serhan J, Wilson J, Nabi G. Multicenter Randomized Trial Assessing MRI and Image-guided Biopsy for Suspected Prostate Cancer: The MULTIPROS Study. *Radiology*. 2023 Jul;308(1):e221428. doi: 10.1148/radiol.221428. PMID: 37489992.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37489992/>
52. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, Bosch JLHR, Barentsz JO, Somford DM, van Melick HHE. 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. *Eur Urol*. 2019 Apr;75(4):582-590. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.040. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30522912.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522912/>
53. Schoots IG, Padhani AR. 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 Int*. 2021 Feb;127(2):175-178. doi: 10.1111/bju.15277. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33089586; PMCID: PMC7894174.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7894174/>

54. Ploussard G, Barret E, Fiard G, Lenfant L, Malavaud B, Giannarini G, Almeras C, Aziza R, Renard-Penna R, Descotes JL, Rozet F, Beauval JB, Salin A, Rouprêt M. Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies for Prostate Cancer Diagnosis: Final Results of the Randomized PERFECT trial (CCAFU-PR1). *Eur Urol Oncol*. 2024 Oct;7(5):1080-1087. doi: 10.1016/j.euo.2024.01.019. Epub 2024 Feb 24. PMID: 38403523.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38403523/>
55. Angulo JC, Montie JE, Bukowsky T, Chakrabarty A, Grignon DJ, Sakr W, Shamsa FH, Edson Pontes J. Interobserver consistency of digital rectal examination in clinical staging of localized prostatic carcinoma. *Urol Oncol*. 1995 Sep-Oct;1(5):199-205. doi: 10.1016/1078-1439(95)00066-6. PMID: 21224118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21224118/>
56. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Br J Radiol*. 2012 Nov;85 Spec No 1(Spec Iss 1):S3-17. doi: 10.1259/bjr/56357549. Epub 2012 Jul 27. PMID: 22844031; PMCID: PMC3746408.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22844031/>
57. Dell'atti L. Role of transrectal ultrasound in the diagnosis of extracapsular prostate cancer. *J Ultrasound*. 2014 Jan 30;17(1):47-51. doi: 10.1007/s40477-014-0070-0. PMID: 24616751; PMCID: PMC3945199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24616751/>
58. Jung AJ, Coakley FV, Shinohara K, Carroll PR, Kurhanewicz J, Cowan JE, Westphalen AC. Local staging of prostate cancer: comparative accuracy of T2-weighted endorectal MR imaging and transrectal ultrasound. *Clin Imaging*. 2012 Sep-Oct;36(5):547-52. doi: 10.1016/j.clinimag.2011.11.028. Epub 2012 Jun 8. PMID: 22920360; PMCID: PMC3694423.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22920360/>
59. Caglic I, Kovac V, Barrett T. Multiparametric MRI - local staging of prostate cancer and beyond. *Radiol Oncol*. 2019 May 8;53(2):159-170. doi: 10.2478/raon-2019-0021. PMID: 31103999; PMCID: PMC6572496.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6572496/>
60. Zhang F, Liu CL, Chen Q, Shao SC, Chen SQ. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging for detecting extracapsular extension in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2019 Dec;92(1104):20190480. doi: 10.1259/bjr.20190480. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31596123; PMCID: PMC6913368.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6913368/>
61. Daryanani A, Turkbey B. Recent Advancements in CT and MR Imaging of Prostate Cancer. *Semin Nucl Med*. 2022 May;52(3):365-373. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.11.013. Epub 2021 Dec 18. PMID: 34930627; PMCID: PMC9038642.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34930627/>

62. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL, Barentsz JO. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008 Apr;63(4):387-95. doi: 10.1016/j.crad.2007.05.022. Epub 2008 Feb 4. PMID: 18325358.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325358/>
63. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, Hope T, Pomper M, Turkbey B, Rosenkrantz AB, Verma S, Margolis DJ, Froemming A, Oto A, Purysko A, Milowsky MI, Schlemmer HP, Eiber M, Morris MJ, Choyke PL, Padhani A, Oldan J, Fanti S, Jain S, Pinto PA, Keegan KA, Porter CR, Coleman JA, Bauman GS, Jani AB, Kamradt JM, Sholes W, Vargas HA. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 10;38(17):1963-1996. doi: 10.1200/JCO.19.02757. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31940221.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31940221/>
64. Cheung DC, Fleshner N, Sengupta S, Woon D. A narrative review of pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2020 Dec;9(6):3049-3055. doi: 10.21037/tau-20-729. PMID: 33457278; PMCID: PMC7807357.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7807357/>
65. Luining WI, Meijer D, Dahele MR, Vis AN, Oprea-Lager DE. Nuclear Imaging for Bone Metastases in Prostate Cancer: The Emergence of Modern Techniques Using Novel Radiotracers. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jan 13;11(1):117. doi: 10.3390/diagnostics11010117. PMID: 33450817; PMCID: PMC7828280.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7828280/>
66. Sevcenco S, Grubmüller B, Sonneck-Koenne C, Ahmadi Y, Knoll P, Floth A, Pokieser W, Zandieh S, Christoph Klingler H, Shariat S, Mirzaei S. Bone Scintigraphy in Staging of Newly Diagnosed Prostate Cancer in Regard of Different Risk Groups. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2019 Spring;7(2):149-152. doi: 10.22038/AOJNMB.2019.35768.1242. PMID: 31380454; PMCID: PMC6661314.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31380454/>
67. Wang J, Han Y, Lin L, Zhang L, Li J, Gao H, Fu P. Systematic review & meta-analysis of positron emission tomography/computed tomography and bone scan in the diagnosis of prostate lesions. *Transl Androl Urol*. 2021 Nov;10(11):4231-4240. doi: 10.21037/tau-21-912. PMID: 34984188; PMCID: PMC8661258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34984188/>
68. Li R, Petros FG, Kukreja JB, Williams SB, Davis JW. Current technique and results for extended pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy. *Investig Clin Urol*. 2016 Dec;57(Suppl 2):S155-S164. doi: 10.4111/icu.2016.57.S2.S155. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27995219; PMCID: PMC5161019.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5161019/>

69. Morizane S, Takenaka A. Current status and therapeutic value of extended pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer. *Prostate Int.* 2024 Sep;12(3):117-127. doi: 10.1016/j.prn.2024.03.002. Epub 2024 Mar 17. PMID: 39816936; PMCID: PMC11733762. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39816936/>
70. Rees T, Raison N, Sheikh MI, Jaffry Z, Madaan S, Challacombe B, Ahmed K, Dasgupta P. Is extended pelvic lymph node dissection for prostate cancer the only recommended option? A systematic over-view of the literature. *Turk J Urol.* 2016 Dec;42(4):240-246. doi: 10.5152/tud.2016.52893. PMID: 27909616; PMCID: PMC5125737. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27909616/>
71. Roberts MJ, Yaxley JW, Stranne J, van Oort IM, Tilki D. Is extended pelvic lymph node dissection REALLY required for staging of prostate cancer in the PSMA-PET era? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2025 Jun;28(2):345-347. doi: 10.1038/s41391-024-00821-3. Epub 2024 Mar 22. PMID: 38519802; PMCID: PMC12106077. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38519802/>
72. Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Aug 1;97(16):9226-33. doi: 10.1073/pnas.97.16.9226. PMID: 10922074; PMCID: PMC16850. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10922074/>
73. Shukla AK, Kumar U. Positron emission tomography: An overview. *J Med Phys.* 2006 Jan;31(1):13-21. doi: 10.4103/0971-6203.25665. PMID: 21206635; PMCID: PMC3003889. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21206635/>
74. 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>
75. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Calais J, Ceci F, Cho SY, Fanti S, Giesel FL, Goffin K, Haberkorn U, Jacene H, Koo PJ, Kopka K, Krause BJ, Lindenberg L, Marcus C, Mottaghy FM, Oprea-Lager DE, Osborne JR, Pierr M, Rowe SP, Schöder H, Wan S, Wester HJ, Hope TA, Herrmann K. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023 Apr;50(5):1466-1486. doi: 10.1007/s00259-022-06089-w. Epub 2023 Jan 5. PMID: 36604326; PMCID: PMC10027805. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36604326/>
76. Rong J, Haider A, Jeppesen TE, Josephson L, Liang SH. Radiochemistry for positron emission tomography. *Nat Commun.* 2023 Jun 5;14(1):3257. doi: 10.1038/s41467-023-36377-4. PMID: 37277339; PMCID: PMC10241151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37277339/>

77. Franquet E, Park H. Molecular imaging in oncology: Common PET/CT radiopharmaceuticals and applications. *Eur J Radiol Open*. 2022 Nov 24;9:100455. doi: 10.1016/j.ejro.2022.100455. PMID: 36439301; PMCID: PMC9691399.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36439301/>
78. Lin M, Coll RP, Cohen AS, Georgiou DK, Manning HC. PET Oncological Radiopharmaceuticals: Current Status and Perspectives. *Molecules*. 2022 Oct 11;27(20):6790. doi: 10.3390/molecules27206790. PMID: 36296381; PMCID: PMC9609795.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9609795/>
79. Czarniecki M, Mena E, Lindenberg L, Cacko M, Harmon S, Radtke JP, Giesel F, Turkbey B, Choyke PL. Keeping up with the prostate-specific membrane antigens (PSMAs): an introduction to a new class of positron emission tomography (PET) imaging agents. *Transl Androl Urol*. 2018 Oct;7(5):831-843. doi: 10.21037/tau.2018.08.03. PMID: 30456186; PMCID: PMC6212618.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6212618/>
80. Niaz MJ, Sun M, Skafida M, Niaz MO, Ivanidze J, Osborne JR, O'Dwyer E. Review of commonly used prostate specific PET tracers used in prostate cancer imaging in current clinical practice. *Clin Imaging*. 2021 Nov;79:278-288. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.06.006. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34182326.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34182326/>
81. Huang S, Ong S, McKenzie D, Mirabelli A, Chen DC, Chengodu T, Murphy DG, Hofman MS, Lawrentschuk N, Perera M. Comparison of ¹⁸F-based PSMA radiotracers with [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 in PET/CT imaging of prostate cancer-a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2024 Dec;27(4):654-664. doi: 10.1038/s41391-023-00755-2. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38017295; PMCID: PMC11543591.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38017295/>
82. Schwarzenböck S, Souvatzoglou M, Krause BJ. Choline PET and PET/CT in Primary Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Theranostics*. 2012;2(3):318-30. doi: 10.7150/thno.4008. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22448198; PMCID: PMC3311230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22448198/>
83. 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 GL, Novara G; Study Group Coinvestigators. 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. *J Nucl Med*. 2024 Jul 1;65(7):1013-1020. doi: 10.2967/jnumed.123.267355. Erratum in: *J Nucl Med*. 2025 Apr 1;66(4):664. PMID: 38844361.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38844361/>

84. Detti B, Carnevale MG, Lucidi S, Burchini L, Caini S, Orsatti C, Bertini N, Roghi M, di Cataldo V, Fondelli S, Ingrosso G, Francolini G, Scartoni D, Sardaro A, Pisani A, Scoccianti S, Aristei C, Livi L. Choline PET/CT in recurrent prostate cancer. *Front Oncol*. 2023 Mar 21;13:1079808. doi: 10.3389/fonc.2023.1079808. PMID: 37025599; PMCID: PMC10070677.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37025599/>
85. Kawanaka Y, Kitajima K Dr, Yamamoto S, Nakanishi Y, Yamada Y, Hashimoto T, Suzuki T, Go S, Kanematsu A, Nojima M, Sofue K, Trsurusaki M, Tamaki Y, Yoshida R, Yamakado K. Comparison of 11C-choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) and Conventional Imaging for Detection of Recurrent Prostate Cancer. *Cureus*. 2018 Jul 11;10(7):e2966. doi: 10.7759/cureus.2966. PMID: 30210954; PMCID: PMC6135306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30210954/>
86. Jadvar H. Can Choline PET Tackle the Challenge of Imaging Prostate Cancer? *Theranostics*. 2012;2(3):331-2. doi: 10.7150/thno.4288. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22448199; PMCID: PMC3311231.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22448199/>
87. European Association of Nuclear Medicine (EANM). Prostate Cancer Imaging and Therapy: A Technologist's Guide. EANM Technologist Committee; 2018
https://eanm.org/wp-content/uploads/2024/06/EANM_2018_TechGuide_ONLINE.pdf?utm_source=chatgpt.com
88. 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, Fiori C, Gandaglia G, Porpiglia F. 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 Urol Nephrol*. 2025 Oct;77(5):639-646. doi: 10.23736/S2724-6051.25.06470-5. PMID: 41128032.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41128032/>
89. Meijer D, van Leeuwen PJ, Roberts MJ, Siriwardana AR, Morton A, Yaxley JW, Samaratunga H, Emmett L, van de Ven PM, van der Poel HG, Donswijk ML, Boellaard TN, Schoots IG, Oprea-Lager DE, Coughlin GD, Vis AN. 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. *Eur Urol*. 2021 Aug;80(2):234-242. doi: 10.1016/j.eururo.2021.05.006. Epub 2021 May 21. PMID: 34024652.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34024652/>
90. Treglia G, Pereira Mestre R, Ferrari M, Bosetti DG, Pascale M, Oikonomou E, De Dosso S, Jermini F, Prior JO, Roggero E, Giovanella L. Radiolabelled choline versus PSMA PET/CT in prostate cancer restaging: a meta-analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Apr 15;9(2):127-139. PMID: 31139496; PMCID: PMC6526363.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31139496/>

91. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, Iravani A, Kong G, Ravi Kumar A, Murphy DG, Eu P, Jackson P, Scalzo M, Williams SG, Sandhu S. [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 Jun;19(6):825-833. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0. Epub 2018 May 8. PMID: 29752180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752180/>
92. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, Oudard S, Payne H, Prentice M, Puts M, Aapro M, Droz JP. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer.* 2019 Jul;116:116-136. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.031. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31195356.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195356/>
93. Chakrabarti D, Albertsen P, Adkins A, Kishan A, Murthy V, Parker C, Pathmanathan A, Reid A, Sartor O, VanAs N, Walz J, Tree A. The contemporary management of prostate cancer. *CA Cancer J Clin.* 2025 Nov-Dec;75(6):552-586. doi: 10.3322/caac.70020. Epub 2025 Jun 26. PMID: 40572035; PMCID: PMC12593286.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40572035/>
94. Shore ND. Current and Future Management of Locally Advanced and Metastatic Prostate Cancer. *Rev Urol.* 2020;22(3):110-123. PMID: 33239970; PMCID: PMC7672503.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7672503/>
95. Liu D, Lehmann HP, Frick KD, Carter HB. Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis. *J Urol.* 2012 Apr;187(4):1241-6. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.015. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22335873; PMCID: PMC3952430.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22335873/>
96. Chung MS, Lee SH. Current status of active surveillance in prostate cancer. *Investig Clin Urol.* 2016 Jan;57(1):14-20. doi: 10.4111/icu.2016.57.1.14. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26966722; PMCID: PMC4778755.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4778755/>
97. Kinsella N, Helleman J, Bruinsma S, Carlsson S, Cahill D, Brown C, Van Hemelrijck M. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of contemporary worldwide practices. *Transl Androl Urol.* 2018 Feb;7(1):83-97. doi: 10.21037/tau.2017.12.24. PMID: 29594023; PMCID: PMC5861285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29594023/>
98. Shill DK, Roobol MJ, Ehdaie B, Vickers AJ, Carlsson SV. Active surveillance for prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2021 Jun;10(6):2809-2819. doi: 10.21037/tau-20-1370. PMID: 34295763; PMCID: PMC8261451.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8261451/>

99. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, Martin RM, Young GJ, Walsh EI, Bryant RJ, Bollina P, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Gnanapragasam V, Hughes O, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Paez E, Powell P, Rosario DJ, Rowe E, Mason M, Catto JWF, Peters TJ, Oxley J, Williams NJ, Staffurth J, Neal DE; ProtecT Study Group. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Apr 27;388(17):1547-1558. doi: 10.1056/NEJMoa2214122. Epub 2023 Mar 11. PMID: 36912538.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36912538/>
100. Mukherjee S, Papadopoulos D, Norris JM, Wani M, Madaan S. Comparison of Outcomes of Active Surveillance in Intermediate-Risk Versus Low-Risk Localised Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Apr 6;12(7):2732. doi: 10.3390/jcm12072732. PMID: 37048815; PMCID: PMC10094761.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37048815/>
101. van Poppel H, Everaerts W, Tosco L, Joniau S. Open and robotic radical prostatectomy. *Asian J Urol*. 2019 Apr;6(2):125-128. doi: 10.1016/j.ajur.2018.12.002. Epub 2018 Dec 8. PMID: 31061797; PMCID: PMC6488736.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31061797/>
102. Cao L, Yang Z, Qi L, Chen M. Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: A Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(22):e15770. doi: 10.1097/MD.00000000000015770. PMID: 31145297; PMCID: PMC6709105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145297/>
103. Pessoa RR, Maroni P, Kukreja J, Kim SP. Comparative effectiveness of robotic and open radical prostatectomy. *Transl Androl Urol*. 2021 May;10(5):2158-2170. doi: 10.21037/tau.2019.12.01. PMID: 34159098; PMCID: PMC8185666.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34159098/>
104. Suartz CV, Costa MSS, Matalani CFA, da Rocha MR, Micheletto JPC, Furlam PL, Lepine HL, Lopes RI, Talizin TB, Junior JB, Shahrour W, Shabana W, Merseburger AS, Reis LO, Cordeiro MD, Nahas WC, Toren P, Ribeiro-Filho LA, Ploussard G, Fradet V, Pouliot F. Comparative functional, perioperative and oncological outcomes of robot-assisted and open radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2026 Jun 2. doi: 10.1007/s11255-026-05182-5. Epub ahead of print. PMID: 42230439.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42230439/>
105. Nouhi M, Mousavi SM, Olyaeemanesh A, Shaksisalim N, Akbari Sari A. Long-Term Clinical Outcomes of Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Localized Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 2019 Apr;48(4):566-578. PMID: 31110967; PMCID: PMC6500545
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31110967/>

106. Deville C Jr, Kamran SC, Morgan SC, Yamoah K, Vapiwala N. Radiation Therapy Summary of the AUA/ASTRO Guideline on Clinically Localized Prostate Cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2024 Jan-Feb;14(1):47-56. doi: 10.1016/j.prro.2023.09.007. PMID: 38182303.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38182303/>
107. Wenzel M, Burdinski K, Tselis N, Rödel C, Brandts C, Ahrens M, Koellermann J, Graefen M, Humke C, Siech C, Hoeh B, Banek S, Chun FKH, Mandel P. Radical Prostatectomy Versus Radiotherapy for Prostate Cancer: Stage-, Age-, and Frailty-Specific Cancer-Control Outcomes of 2600 Patients. *Dtsch Arztebl Int*. 2025 Sep 5;122(18):495-500. doi: 10.3238/arztebl.m2025.0089. PMID: 40554664; PMCID: PMC12599177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40554664/>
108. Corsini C, Bergengren O, Carlsson S, Garmo H, Hjelm-Eriksson M, Fransson P, Kindblom J, Robinson D, Westerberg M, Stattin P, Carlsson SV. Patient-reported Side Effects 1 Year After Radical Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer: A Register-based Nationwide Study. *Eur Urol Oncol*. 2024 Jun;7(3):605-613. doi: 10.1016/j.euo.2023.12.007. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38233329; PMCID: PMC11102330.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11102330/>
109. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, Kindblom J, Ginman C, Johansson B, Björnlöf K, Seke M, Agrup M, Fransson P, Tavelin B, Norman D, Zackrisson B, Anderson H, Kjellén E, Franzén L, Nilsson P. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Aug 3;394(10196):385-395. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31227373.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227373/>
110. Masson S, Persad R, Bahl A. HDR Brachytherapy in the Management of High-Risk Prostate Cancer. *Adv Urol*. 2012;2012:980841. doi: 10.1155/2012/980841. Epub 2012 Feb 22. Erratum in: *Adv Urol*. 2016;2016:6345816. doi: 10.1155/2016/6345816. PMID: 22461791; PMCID: PMC3296150.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22461791/>
111. de Crevoisier R, Bayar MA, Pommier P, Muracciole X, Pène F, Dudouet P, Latorzeff I, Beckendorf V, Bachaud JM, Laplanche A, Supiot S, Chauvet B, Nguyen TD, Bossi A, Créhange G, Lagrange JL. Daily Versus Weekly Prostate Cancer Image Guided Radiation Therapy: Phase 3 Multicenter Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Dec 1;102(5):1420-1429. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.07.2006. Epub 2018 Jul 31. PMID: 30071296.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30071296/>
112. Kishan AU, Sun Y, Hartman H, Pisansky TM, Bolla M, Neven A, Steigler A, Denham JW, Feng FY, Zapatero A, Armstrong JG, Nabid A, Carrier N, Souhami L, Dunne MT, Efsthathiou JA, Sandler HM, Guerrero A, Joseph D, Maingon P, de Reijke TM, Maldonado X, Ma TM, Romero T, Wang X, Rettig MB, Reiter RE, Zaorsky NG, Steinberg ML, Nickols NG, Jia AY, Garcia JA,

Spratt DE; MARCAP Consortium group. Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2022 Feb;23(2):304-316. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00705-1. Epub 2022 Jan 17. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2022 Jul;23(7):e319. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00345-X. PMID: 35051385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35051385/>

113. Sartor O, Karrison TG, Sandler HM, Gomella LG, Amin MB, Purdy J, Michalski JM, Garzotto MG, Pervez N, Balogh AG, Rodrigues GB, Souhami L, Reaume MN, Williams SG, Hannan R, Jones CU, Horwitz EM, Rodgers JP, Feng FY, Rosenthal SA. 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. *Eur Urol.* 2023 Aug;84(2):156-163. doi: 10.1016/j.eururo.2023.04.024. Epub 2023 May 12. Erratum in: *Eur Urol.* 2024 Sep;86(3):289-290. doi: 10.1016/j.eururo.2024.06.009. PMID: 37179241; PMCID: PMC10662642.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37179241/>
114. Attard G, Murphy L, Clarke NW, Cross W, Jones RJ, Parker CC, Gillessen S, Cook A, Brawley C, Amos CL, Atako N, Pugh C, Buckner M, Chowdhury S, Malik Z, Russell JM, Gilson C, Rush H, Bowen J, Lydon A, Pedley I, O'Sullivan JM, Birtle A, Gale J, Srihari N, Thomas C, Tanguay J, Wagstaff J, Das P, Gray E, Alzoueb M, Parikh O, Robinson A, Syndikus I, Wylie J, Zarkar A, Thalmann G, de Bono JS, Dearnaley DP, Mason MD, Gilbert D, Langley RE, Millman R, Matheson D, Sydes MR, Brown LC, Parmar MKB, James ND; Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. 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.* 2022 Jan 29;399(10323):447-460. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02437-5. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34953525; PMCID: PMC8811484.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34953525/>
115. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Álvarez A, San-Segundo CG, Rodríguez MÁC, Solé JM, Olivé AP, Casas F, Boladeras A, de Vidales CM, de la Torre MLV, Vara S, Sanz JL, Calvo FA. High-dose radiotherapy and risk-adapted androgen deprivation in localised prostate cancer (DART 01/05): 10-year results of a phase 3 randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2022 May;23(5):671-681. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00190-5. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427469.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427469/>
116. Le QC, Siech C, Hoeh B, Saad F, Preisser F, Tilki D, Graefen M, Maurer T, Kriegmair MC, Karakiewicz PI, Chun FKH, Mandel P, Wenzel M. Influence of Concomitant Androgen Deprivation Therapy and Its Duration for Salvage Radiation After Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Network Meta-analysis According to Published Data. *Eur Urol Oncol.*

2025 Oct;8(5):1406-1415. doi: 10.1016/j.euo.2025.05.006. Epub 2025 May 29. PMID: 40441941.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40441941/>

117. Nayak AL, Flaman AS, Mallick R, Lavallée LT, Fergusson DA, Cagiannos I, Morash C, Breau RH. Do androgen-directed therapies improve outcomes in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy? A systematic review and meta-analysis. *Can Urol Assoc J.* 2021 Aug;15(8):269-279. doi: 10.5489/cuaj.7041. PMID: 33443481; PMCID: PMC8418268.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33443481/>
118. Oderda M, Callaris G, Iorio GC, Simone G, Gontero P. Radical Prostatectomy in Multimodal Setting: Current Role of Neoadjuvant and Adjuvant Hormonal or Chemotherapy-Based Treatments. *Curr Oncol.* 2025 Feb 7;32(2):92. doi: 10.3390/curroncol32020092. PMID: 39996892; PMCID: PMC11854246.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39996892/>
119. Arroyo-Rojas Y, Rodriguez-Sanchez L, Colandrea G, Otaola Arca H, Lanz C, Barret E, Sanchez-Salas R, Macek P, Cathelineau X. The role of androgen deprivation therapy prior to radical prostatectomy in high-risk prostate cancer: a systematic review. *Minerva Urol Nephrol.* 2024 Apr;76(2):141-147. doi: 10.23736/S2724-6051.24.05630-1. PMID: 38742549.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38742549/>
120. Paz-Manrique R, Morton G, Vera FQ, Paz-Manrique S, Espinoza-Briones A, Deza CM. Radiation therapy after radical surgery in prostate cancer. *Ecancermedicalsecience.* 2023 Jun 27;17:1565. doi: 10.3332/ecancer.2023.1565. PMID: 37396107; PMCID: PMC10310328.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37396107/>
121. Bhindi B, Lokeshwar SD, Klaassen Z, Klotz L, Wallis CJD. Systematic review and meta-analysis of trials evaluating the role of adjuvant radiation after radical prostatectomy for prostate cancer: Implications for early salvage. *Can Urol Assoc J.* 2020 Oct;14(10):330-336. doi: 10.5489/cuaj.6440. PMID: 32432529; PMCID: PMC7716837.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32432529/>
122. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, Cross W, Logue J, Parulekar W, Payne H, Persad R, Pickering H, Saad F, Anderson J, Bahl A, Bottomley D, Brasso K, Chahal R, Cooke PW, Eddy B, Gibbs S, Goh C, Gujral S, Heath C, Henderson A, Jaganathan R, Jakobsen H, James ND, Kanaga Sundaram S, Lees K, Lester J, Lindberg H, Money-Kyrle J, Morris S, O'Sullivan J, Ostler P, Owen L, Patel P, Pope A, Popert R, Raman R, Røder MA, Sayers I, Simms M, Wilson J, Zarkar A, Parmar MKB, Sydes MR. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Oct 31;396(10260):1413-1421. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31553-1. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33002429; PMCID: PMC7616947.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002429/>

123. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, Sargos P, Sydes MR, Brawley C, Brihoum M, Brown C, Chabaud S, Cook A, Forcat S, Fraser-Browne C, Latorzeff I, Parmar MKB, Tierney JF; ARTISTIC Meta-analysis Group. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet*. 2020 Oct 31;396(10260):1422-1431. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31952-8. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33002431; PMCID: PMC7611137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002431/>

124. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston H, Catton CN, Cross WR, Petersen PM, Persad RA, Saad F, Bower LC, Logue J, Payne H, Forcat S, Goldstein C, Murphy C, Anderson J, Barkati M, Bottomley DM, Branagan J, Choudhury A, Chung PWM, Cogley L, Goh CL, Hoskin P, Khoo V, Malone SC, Masters L, Morris SL, Nabid A, Ong AD, Raman R, Tarver KL, Tree AC, Worlding J, Wylie JP, Zarkar AM, Parulekar WR, Parmar MKB, Sydes MR; RADICALS investigators. Adding 6 months of androgen deprivation therapy to postoperative radiotherapy for prostate cancer: a comparison of short-course versus no androgen deprivation therapy in the RADICALS-HD randomised controlled trial. *Lancet*. 2024 Jun 1;403(10442):2405-2415. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00548-8. Epub 2024 May 16. PMID: 38763154; PMCID: PMC7616360.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38763154/>

125. Patrikidou A, Zilli T, Baciarello G, Terisse S, Hamilou Z, Fizazi K. Should androgen deprivation therapy and other systemic treatments be used in men with prostate cancer and a rising PSA post-local treatments? *Ther Adv Med Oncol*. 2021 Oct 20;13:17588359211051870. doi: 10.1177/17588359211051870. PMID: 34707693; PMCID: PMC8543684.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8543684/>

126. Vanden Broeck T, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Cumberbatch M, Tilki D, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gillessen S, Grummet JP, Henry AM, Lardas M, Liew M, Mason M, Moris L, Schoots IG, van der Kwast T, van der Poel H, Wiegel T, Willemsse PM, Rouvière O, Lam TB, Mottet N. Biochemical Recurrence in Prostate Cancer: The European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations. *Eur Urol Focus*. 2020 Mar 15;6(2):231-234. doi: 10.1016/j.euf.2019.06.004. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31248850.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248850/>

127. Simon NI, Parker C, Hope TA, Paller CJ. Best Approaches and Updates for Prostate Cancer Biochemical Recurrence. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022 Apr;42:1-8. doi: 10.1200/EDBK_351033. PMID: 35503984; PMCID: PMC9844546.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35503984/>

128. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):965-74. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029. PMID: 16798415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16798415/>
129. Roessler N, Miszczyk M, Strewinsky N, Rajwa P, Shariat SF. Treatment of biochemical recurrence after primary therapy with curative intent. *Curr Opin Urol*. 2025 Sep 1;35(5):517-521. doi: 10.1097/MOU.0000000000001312. Epub 2025 Jul 7. PMID: 40625124; PMCID: PMC12337907.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40625124/>
 130. Sciarra A, Santarelli V, Salciccia S, Moriconi M, Basile G, Santodirocco L, Carino D, Frisenda M, Di Pierro G, Del Giudice F, Gentilucci A, Bevilacqua G. How the Management of Biochemical Recurrence in Prostate Cancer Will Be Modified by the Concept of Anticipation and Incrementation of Therapy. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 13;16(4):764. doi: 10.3390/cancers16040764. PMID: 38398155; PMCID: PMC10886975.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38398155/>
 131. Bryce AH, Agarwal N, Beltran H, Hussain MH, Sartor O, Shore N, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Calais J, Carducci MA, Dorff TB, Efstathiou JA, Gleave M, Gomella LG, Higano C, Hope TA, Iagaru A, Morgans AK, Morris DS, Morris MJ, Petrylak DP, Reiter RE, Rettig MB, Ryan CJ, Sellinger SB, Spratt DE, Srinivas S, Tagawa ST, Taplin ME, Yu EY, Zhang T, McKay RR, Koo PJ, Crawford ED. Implementing evidence-based strategies for men with biochemically recurrent and advanced prostate cancer: Consensus recommendations from the US Prostate Cancer Conference 2024. *Cancer*. 2025 Jan 1;131(1):e35612. doi: 10.1002/cncr.35612. Epub 2024 Dec 1. PMID: 39616467; PMCID: PMC11694557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39616467/>
 132. Matsukawa A, Yanagisawa T, Fazekas T, Miszczyk M, Tsuboi I, Kardoust Parizi M, Laukhtina E, Klemm J, Mancon S, Mori K, Kimura S, Miki J, Gomez Rivas J, Soeterik TFW, Zilli T, Tilki D, Joniau S, Kimura T, Shariat SF, Rajwa P. Salvage therapies for biochemical recurrence after definitive local treatment: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2025 Sep;28(3):610-622. doi: 10.1038/s41391-024-00890-4. Epub 2024 Sep 13. PMID: 39266730; PMCID: PMC12399422.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39266730/>
 133. Saad F, Bögemann M, Suzuki K, Shore N. Treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: focus on second-generation androgen receptor inhibitors. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021 Jun;24(2):323-334. doi: 10.1038/s41391-020-00310-3. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33558665; PMCID: PMC8134049.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8134049/>
 134. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, Ivashchenko P, Demirhan E, Modelska K, Phung D, Krivoschik A, Sternberg CN. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic,

- Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2465-2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536. PMID: 29949494; PMCID: PMC8288034.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949494/>
135. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, Ferreira U, Efstathiou E, Madziarska K, Kolinsky MP, Cubero DIG, Noerby B, Zohren F, Lin X, Modelska K, Sugg J, Steinberg J, Hussain M; PROSPER Investigators. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2197-2206. doi: 10.1056/NEJMoa2003892. Epub 2020 May 29. PMID: 32469184.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469184/>
 136. Meagher MF, Salmasi A, Stewart TF. Treatment Landscape for Metastatic Castrate-Sensitive Prostate Cancer: A Review. *Res Rep Urol*. 2023 Nov 13;15:509-517. doi: 10.2147/RRU.S398129. PMID: 38025805; PMCID: PMC10655601.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38025805/>
 137. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Kopyltsov E, Park CH, Alekseev B, Montesano-Pino Á, Ye D, Parnis F, Cruz F, Tammela TLJ, Suzuki H, Utriainen T, Fu C, Uemura M, Méndez-Vidal MJ, Maughan BL, Joensuu H, Thiele S, Li R, Kuss I, Tombal B; ARASENS Trial Investigators. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1132-1142. doi: 10.1056/NEJMoa2119115. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35179323; PMCID: PMC9844551.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35179323/>
 138. Ionescu F, Zhang J. How We Treat Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. *Cancer Control*. 2024 Jan-Dec;31:10732748241274190. doi: 10.1177/10732748241274190. PMID: 39150340; PMCID: PMC11329962.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39150340/>
 139. Kulasegaran T, Oliveira N. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Advances in Treatment and Symptom Management. *Curr Treat Options Oncol*. 2024 Jul;25(7):914-931. doi: 10.1007/s11864-024-01215-2. Epub 2024 Jun 24. PMID: 38913213; PMCID: PMC11236885.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38913213/>
 140. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34161051; PMCID: PMC8446332.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161051/>
 141. Deek MP, Van der Eecken K, Sutera P, Deek RA, Fonteyne V, Mendes AA, Decaestecker K, Kiess AP, 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, Bultijnck R, Villeirs G, De Man K, Ameye F, Song DY, DeWeese T, Paller CJ, Feng FY, Wyatt A, Pienta KJ, Diehn M, Bentzen SM, Joniau S, Vanhaverbeke F, De Meerleer G, Antonarakis ES, Lotan TL, Berlin A, Siva S, Ost P, Tran PT. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. *J Clin Oncol*. 2022 Oct 10;40(29):3377-3382. doi: 10.1200/JCO.22.00644. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36001857; PMCID: PMC10166371.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36001857/>

142. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, Rowe SP, Ross AE, Gorin MA, Deville C, Greco SC, Wang H, Denmeade SR, Paller CJ, Dipasquale S, DeWeese TL, Song DY, Wang H, Carducci MA, Pienta KJ, Pomper MG, Dicker AP, Eisenberger MA, Alizadeh AA, Diehn M, Tran PT. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 May 1;6(5):650-659. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0147. PMID: 32215577; PMCID: PMC7225913.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7225913/>

143. Francolini G, Allegra AG, Detti B, Di Cataldo V, Caini S, Bruni A, Ingrosso G, D'Angelillo RM, Alitto AR, Augugliaro M, Triggiani L, Parisi S, Facchini G, Banini M, Simontacchi G, Desideri I, Meattini I, Valicenti RK, Livi L; ARTO Working Group members. Stereotactic Body Radiation Therapy and Abiraterone Acetate for Patients Affected by Oligometastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase II Trial (ARTO). *J Clin Oncol*. 2023 Dec 20;41(36):5561-5568. doi: 10.1200/JCO.23.00985. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37733977.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37733977/>

144. Patel P, Dreibe S, Attard G, Cole A, Diez P, Frew J, Guevara J, Levine D, McDonald F, Mullassery V, Murray J, Parker C, Palaniappan N, Pathmanathan A, Reid A, Suh YE, Syndikus I, Tirona A, Tran A, Tunariu N, van As NJ, Wylie J, Tree AC. Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligoprogressive Disease in Androgen-Suppressed Prostate Cancer: Primary Endpoint Analysis of the TRAP Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2026 May 1;125(1):285-294. doi: 10.1016/j.ijrobp.2025.02.046. Epub 2025 Mar 9. PMID: 40068778.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40068778/>

145. Zilli T, Achard V, Dal Pra A, Schmidt-Hegemann N, Jereczek-Fossa BA, 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, Supiot S, Tree AC, Zapatero A, Le Guevelou J, Ost P, Belka C. Recommendations for radiation therapy in oligometastatic prostate cancer: An ESTRO-ACROP Delphi consensus. *Radiother Oncol*. 2022 Nov;176:199-207. doi: 10.1016/j.radonc.2022.10.005. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36228761.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36228761/>

146. Guckenberger M, Andratschke N, Belka C, Bellut D, Cuccia F, Dahele M, Guninski RS, Josipovic M, Mancosu P, Minniti G, Niyazi M, Ricardi U, Munck Af Rosenschold P, Sahgal A,

- Tsang Y, Verbakel W, Alongi F. ESTRO clinical practice guideline: Stereotactic body radiotherapy for spine metastases. *Radiother Oncol.* 2024 Jan;190:109966. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109966. Epub 2023 Nov 2. PMID: 37925107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37925107/>
147. Cirino E, Benedict SH, Dupre PJ, Halvorsen PH, Kim GG, Reyhan ML, Schneider CW, Wang L, Weaver CP, Yoo S. AAPM-RSS Medical Physics Practice Guideline 9.b: SRS-SBRT. *J Appl Clin Med Phys.* 2025 Apr;26(4):e14624. doi: 10.1002/acm2.14624. Epub 2025 Mar 12. PMID: 40071780; PMCID: PMC11969102.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11969102/>
148. Persson AE, Hallqvist A, Bjørn Larsen L, Rasmussen M, Scherman J, Nilsson P, Tønnesen H, Gunnlaugsson A. Stereotactic body radiotherapy as metastasis-directed therapy in oligometastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiat Oncol.* 2024 Dec 17;19(1):173. doi: 10.1186/s13014-024-02559-7. PMID: 39690404; PMCID: PMC11654405.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39690404/>
149. 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 EM, Vaggelli L, Detti B, Ortolan N, Malorgio A, Guarneri A, Garrou F, Fiorini M, Grimaldi S, Ghedini P, Iorio GC, Iudicello A, Rovera G, Fornarini G, Bongiovanni D, Marcenaro M, Paziienza FM, Timon G, Salgarello M, Racca M, Bartolomei M, Panareo S, Ricardi U, Bertagna F, Alongi F, Barra S, Morbelli S, Sambuceti G, Belgioia L. Diverse Imaging Methods May Influence Long-Term Oncologic Outcomes in Oligorecurrent Prostate Cancer Patients Treated with Metastasis-Directed Therapy (the PRECISE-MDT Study). *J Nucl Med.* 2024 Aug 1;65(8):1202-1209. doi: 10.2967/jnumed.124.267586. PMID: 38906557; PMCID: PMC11294064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38906557/>
150. Rans K, Joniau S, Berghen C, Goffin K, Dumez H, Haustermans K, De Meerleer G. Progression-directed Therapy in Oligoprogressive Castration-resistant Prostate Cancer: Final Results from the Prospective, Single-arm, Phase 2 MEDCARE Trial. *Eur Urol Oncol.* 2024 Dec;7(6):1441-1450. doi: 10.1016/j.euo.2024.04.003. Epub 2024 Apr 25. PMID: 38664137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38664137/>
151. Le Guevelou J, Cuccia F, Flippot R, Ferrera G, Terlizzi M, Zilli T, De Crevoisier R, Hannoun-Levi JM, Supiot S, Sargos P, Pasquier D. The current landscape of stereotactic body radiation therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2025 Sep;28(3):546-556. doi: 10.1038/s41391-024-00862-8. Epub 2024 Jun 19. PMID: 38898265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38898265/>
152. Tang C, Sherry AD, Hwang H, Farris DP, Francolini G, Di Cataldo V, Livi L, Tran P, Corn PG, Aparicio A, Simontacchi G, Kiess AP, Wang JH, Fonteyne V, Bultijnck R, Phillips R, Deek MP, Olson R, Harrow S, Marvaso G, Lorubbio C, Jerezek-Fossa BA, Ludmir EB, Blanchard P,

Warner A, Sun R, Palma DA, Ost P. Metastasis-directed therapy and standard of care versus standard of care for oligometastatic prostate cancer (WOLVERINE): a systematic review and individual patient data meta-analysis from the X-MET collaboration. *Lancet Oncol.* 2026 Feb;27(2):181-190. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00658-8. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2026 Sep 3:S1470-2045(26)00405-5. doi: 10.1016/S1470-2045(26)00405-5. PMID: 41643695; PMCID: PMC13286301.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41643695/>