



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA

Tesi Sperimentale

**U.O.C. Clinica Urologica,
Ospedale Policlinico San Martino
Genova**

**ANALISI PROSPETTICA SULL'ACCURATEZZA
PREOPERATORIA DELLA PSMA PET/TC NELLA
VALUTAZIONE GLOBALE E LESIONE-SPECIFICA DEI
LINFONODI PELVICI CON CONFRONTO
ISTOPATOLOGICO NEL CARCINOMA PROSTATICO A
INTERMEDIO-ALTO RISCHIO**

Relatore:

Prof. Marco Borghesi

Candidato: Filippo Dagnino

Correlatore:

Dott. Guglielmo Mantica

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

INDICE

ABSTRACT	4
PARTE GENERALE	5
1. EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA DEL CARCINOMA PROSTATICO (CaP)	5
1.1 INCIDENZA, MORTALITA' E SOPRAVVIVENZA	5
1.2 FAMILIARITA' E GENETICA.....	6
1.3 FATTORI DI RISCHIO	7
2. PATOGENESI E CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE	8
3. CLASSIFICAZIONE TNM E CLASSI DI RISCHIO	10
4. PERCORSO DIAGNOSTICO	12
4.1 SCREENING E DIAGNOSI PRECOCE DEL CaP	12
4.2 DIAGNOSI CLINICA.....	14
4.3 IMAGING E AGOBIOPSIA PROSTATICA.....	15
4.3.1 RISONANZA MAGNETICA MULTIPARAMETRICA (mpMRI).....	15
4.3.2 BIOPSIA PROSTATICA.....	16
5. STADIAZIONE CLINICA	18
5.1 T-STAGING	18
5.1.1 mpMRI NELLA STADIAZIONE LOCALE DEL CaP	18
5.2 N-STAGING	19
5.2.1 TC E mpMRI NELLO STUDIO DEI LINFONODI PELVICI.....	19
5.2.2 PET/TC COLINA NELL'N-STAGING	20
5.2.3 PET/TC PSMA NELL'N-STAGING.....	20
5.3 M-STAGING.....	21
5.3.1 SCINTIGRAFIA SCHELETRICA	21
5.3.2 PET/TC COLINA NELL'M-STAGING.....	22
5.3.3 PET/TC PSMA NELL'M-STAGING.....	22
6. RUOLO DELLA PET/TC PSMA NELLA DIAGNOSI E STADIAZIONE DEL CaP	22
6.1 RESTAGING CaP CON PET/TC PSMA DOPO TRATTAMENTO	23
6.1.1 RISTADIAZIONE IN CASO DI PERSISTENZA DI PSA DOPO CHIRURGIA RADICALE	23
6.1.2 RISTADIAZIONE IN CASO DI RECIDIVA BIOCHIMICA DOPO TERAPIA RADICALE	24
6.2 STAGING PREOPERATORIO CaP CON PET/TC PSMA.....	26
6.2.1 STADIAZIONE CaP LOCALIZZATO E CONFRONTO CON mpMRI.....	26
6.2.2 STADIAZIONE LINFONODI PELVICI, STUDIO proPSMA E CONFRONTO CON mpMRI ..	28
6.2.3 STADIAZIONE A DISTANZA E CONFRONTO CON SCINTIGRAFIA SCHELETRICA.....	35
6.3 QUESTIONI APERTE E PROSPETTIVE FUTURE DELLA PET PSMA	36
7. MODALITA' DI TRATTAMENTO	39
7.1 VIGILE ATTESA E SORVEGLIANZA ATTIVA.....	39
7.2 PROSTATECTOMIA RADICALE	40
7.3 RADIOTERAPIA.....	42

7.3.1	BRACHITERAPIA.....	43
7.4	TERAPIA ORMONALE.....	44
7.4.1	AGONISTI E ANTAGONISTI DELL'ORMONE DI RILASCIO DELLE GONADOTROPINE	44
7.4.2	ANTIANDROGENI	44
7.4.3	NUOVI FARMACI.....	45
7.5	ALTRI TRATTAMENTI	45
8.	TRATTAMENTO DEL CaP PER STADI DI MALATTIA	45
8.1	TRATTAMENTO MALATTIA A BASSO RISCHIO	45
8.2	TRATTAMENTO MALATTIA A RISCHIO INTERMEDIO	46
8.3	TRATTAMENTO DELLA MALATTIA LOCALIZZATA AD ALTO RISCHIO	47
8.4	TRATTAMENTO DELLA MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA.....	48
8.5	TRATTAMENTO ADIUVANTE DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE	48
8.5.1	PERSISTENZA DEL PSA DOPO PROSTATECTOMIA	50
9.	GESTIONE DELLA RECIDIVA DEL SOLO PSA DOPO TRATTAMENTO AD INTENTO CURATIVO.....	50
9.1	GESTIONE RECIDIVA LOCALE DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE.....	51
9.2	GESTIONE RECIDIVA LOCALE DOPO RADIOTERAPIA	51
9.3	TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE DEL SOLO PSA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE	51
	<i>PARTE SPERIMENTALE</i>.....	53
	INTRODUZIONE E OBIETTIVI	53
	MATERIALI E METODI	54
	METODI STATISTICI	56
	RISULTATI	57
	DISCUSSIONE	65
	CONCLUSIONI	67
	<i>BIBLIOGRAFIA</i>.....	67

ABSTRACT

INTRODUZIONE E OBIETTIVI

Il cancro prostatico (CaP) è la neoplasia maligna più frequente nel sesso maschile e la 2° causa di morte tumore-correlata nell'uomo. Al momento della diagnosi, una buona parte dei pazienti presenta uno stadio localizzato di malattia, per il quale la prostatectomia radicale (PR) costituisce la terapia di scelta. Tuttavia, una quota non trascurabile di pazienti presenta un CaP con localizzazioni secondarie a livello linfonodale e sistemico, da cui l'importanza di un'adeguata stadiazione preoperatoria. La PET PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) è un'indagine che, per mezzo di un radiotracciante, consente una stadiazione preoperatoria più accurata rispetto all'imaging convenzionale. L'obiettivo primario dello studio consiste nel valutare l'accuratezza globale della PET PSMA nello staging preoperatorio linfonodale nel CaP a rischio intermedio-alto, usando come riferimento l'esame istologico.

MATERIALI E METODI

Il presente studio, caratterizzato da un disegno di trial prospettico monocentrico, include tutti i pazienti con CaP a intermedio-alto rischio sottoposti a PET PSMA preoperatoria e PR, presso la Clinica Urologica del Policlinico San Martino di Genova da Marzo 2021 ad Aprile 2022. Sono stati calcolati sensibilità, specificità, accuratezza (AUC), valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN) della PET PSMA.

RISULTATI

La PET PSMA mostra una sensibilità del 66.7%, una specificità del 90.9% e un'accuratezza del 78.8%. Il VPP e il VPN sono, rispettivamente, del 72.7% e dell'88.2%. Nel CaP a rischio intermedio la PET PSMA presenta un'accuratezza del 63.5%, nel CaP ad alto rischio dell'82.9% e in quello localmente avanzato dell'82.5%. Su 45 pazienti, quelli con linfonodi patologici (pN+) rappresentano il 27% e, di questi, il 42% appartiene al gruppo con CaP ad alto rischio, il 29% presenta CaP localmente avanzato e, infine, il 16% di tali pazienti rientra nel gruppo di CaP a rischio intermedio.

CONCLUSIONI

La PET PSMA è caratterizzata da una buona accuratezza preoperatoria nella valutazione dell'interessamento linfonodale del CaP a intermedio-alto rischio.

PARTE GENERALE

1. EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA DEL CARCINOMA PROSTATICO (CaP)

1.1 INCIDENZA, MORTALITA' E SOPRAVVIVENZA

Il tumore della prostata (CaP) è il 1° tumore maligno più frequente nella popolazione maschile e, con una stima di 1,1 milioni di diagnosi in tutto il mondo nel 2012, rappresenta il 15% di tutte le neoplasie diagnosticate [1].

Il tasso d'incidenza standardizzato per età (100.000 abitanti/anno) del CaP varia in base alle diverse aree geografiche: essa è più elevata in Australia/ Nuova Zelanda, Nord America e nell' Europa occidentale e settentrionale. Il maggior tasso d'incidenza in queste aree geografiche è soprattutto dovuto all'utilizzo dell'antigene prostatico specifico (PSA) nello screening della popolazione oltre che all'età media elevata di tali popolazioni. Al contrario, l'incidenza è bassa in Asia orientale e centro-meridionale, mentre i tassi nell' Europa orientale e meridionale stanno mostrando un incremento costante. I tassi di mortalità, invece, sono tendenzialmente più elevati nelle popolazioni di discendenza africana rispetto che negli Stati Uniti e in Asia [1].

In Italia il CaP è attualmente il tumore più frequente nei soggetti di sesso maschile e rappresenta il 20% di tutte le neoplasie diagnosticate sopra i 50 anni. Nel 2018 si sono avuti circa 35000 nuovi casi e l'incidenza continua ad essere in aumento grazie all'uso del test del PSA come mezzo di screening.

La frequenza delle diagnosi autoptiche di CaP è elevata. In particolare, la prevalenza di diagnosi autoptica di cancro prostatico aumenta in modo strettamente correlato all'età, tant'è che in una revisione sistematica, è stato calcolato che in uomini di età superiore ai 79 anni la prevalenza si assesta intorno al 59% [2, 3].

Dal 2015 vi è stata una riduzione del 7% delle morti per tumore della prostata. Tuttavia, sebbene i tassi di mortalità per il cancro prostatico stiano diminuendo, il numero di

decessi per questa neoplasia risulta essere in aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione europea. Nel 2015 si sono avuti 74.998 decessi per questa patologia e nel 2020 sono stati 78.800.

La sopravvivenza globale dei pazienti con carcinoma prostatico è attualmente attestata al 91,4% a 5 anni dalla diagnosi ed è in crescita costante. Il fattore principale correlato a ciò è la diffusione del test di screening, basato sul dosaggio del PSA sierico, il quale determina un aumento delle diagnosi precoci di CaP, ma comporta altresì un'evidente quota di sovradiagnosi.

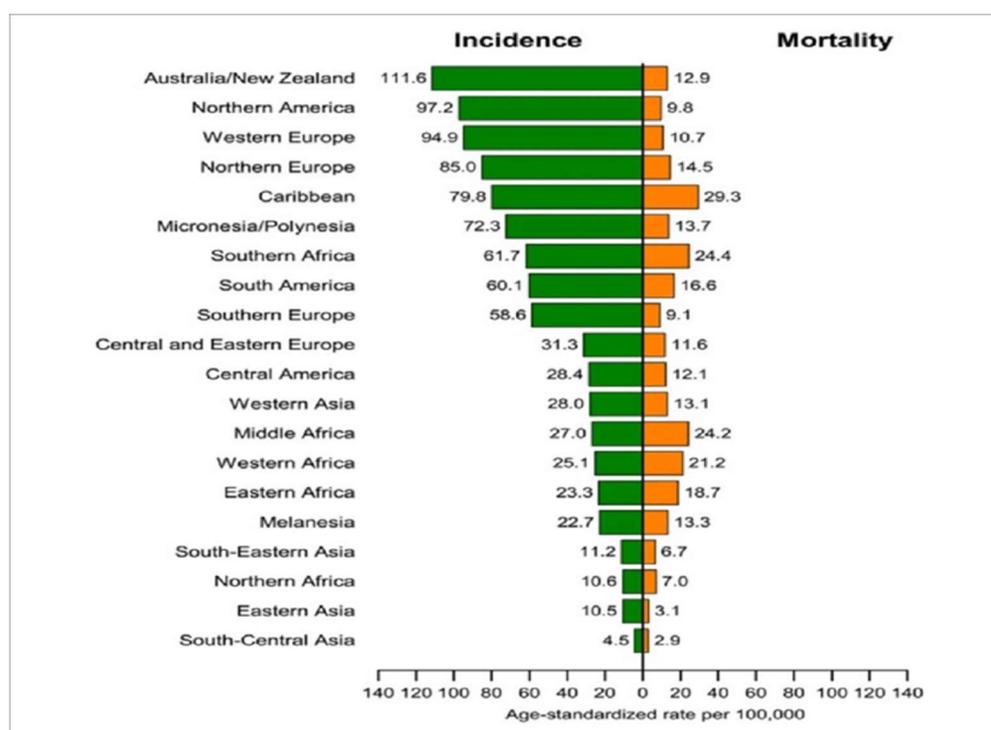


Figura 1 Incidenza e mortalità CaP nei diversi continenti (Global Cancer Statistics)

1.2 FAMILIARITA' E GENETICA

La familiarità sicuramente gioca un ruolo importante nello sviluppo del cancro della prostata. Infatti, l'aumento di incidenza del tumore prostatico in presenza di una storia familiare o di un background etnico (etnia africana più a rischio di sviluppare carcinomi aggressivi) suggerisce che la predisposizione genetica sia uno dei fattori di rischio [4, 5]. Tuttavia, solo una piccola percentuale di soggetti con CaP ha veramente una malattia ereditaria, che viene definita come la presenza di tre o più parenti affetti, o almeno due parenti che hanno sviluppato un CaP ad insorgenza precoce nel corso della vita (<55 anni) [6]. È anche vero, però, che, nonostante la malattia venga diagnosticata prima, il

decorso del CaP ereditario e l'aggressività sono sovrapponibili a quelli del CaP sporadico.

In particolare, sono stati identificati più di 100 loci genici che possono contribuire allo sviluppo di tumore di prostata. A tal proposito, Nyberg et al hanno presentato i risultati di uno studio con pazienti portatori di BRCA1 e BRCA2 e il loro rischio di CaP ha confermato un'associazione di BRCA2 con le forme più aggressive. Pazienti con mutazioni BRCA sono correlate ad outcomes peggiori rispetto ai non portatori [7].

1.3 FATTORI DI RISCHIO

Oltre alla familiarità, vi sono anche molteplici fattori di rischio ambientali e dietetici che hanno un ruolo nell'eziologia del CaP.

- SINDROME METABOLICA E OBESITA'

Singoli fattori diagnostici per sindrome metabolica come ipertensione e circonferenza della vita > 102 cm sono stati associati a un maggior rischio di CaP. L'obesità è risultata essere un importante fattore di rischio per CaP di alto grado. Questo effetto sembra principalmente legato ai fattori che concorrono a definire l'indice di massa corporea (BMI) [8].

- FATTORI ORMONALI

Elevati livelli circolanti di testosterone e IGF-1 sembrano essere correlati a un maggior rischio di sviluppo di CaP.

- FATTORI DIETETICI

In particolare, si è notata un'associazione tra un'elevata assunzione di alcool [9] e un aumentato rischio di riscontro di CaP, così come il consumo di cibi fritti sembra avere una maggior correlazione con lo sviluppo di CaP.

- ALTRI POTENZIALI FATTORI DI RISCHIO

Il fumo di sigaretta gioca un ruolo importante poiché associato a un maggior rischio di CaP di alto grado e a più elevata mortalità cancro-specifica [10]. Sono stati anche segnalati elementi di esposizione professionale (insetticidi, cadmio) e infettivi (gonorrea, Papilloma virus 16) come possibili fattori di rischio per lo sviluppo del tumore della prostata. Tuttavia, la mancanza, ad oggi, di evidenze di diretta causalità porta a non suggerire nessuna effettiva strategia per la prevenzione primaria del PCa.

2. PATOGENESI E CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE

La prostata è un organo extraperitoneale che circonda il collo della vescica e una parte dell'uretra. Il parenchima può essere diviso in zone: una zona centrale (CZ), una zona periferica (PZ), una zona di transizione (TZ) e una zona periuretrale. La maggior parte degli adenocarcinomi origina dalla zona periferica, mentre l'iperplasia prostatica benigna (IPB) generalmente nasce a livello della zona transizionale, causando facilmente ostruzione del lume uretrale.

La prostata istologicamente è composta da ghiandole tubulo-alveolari separate da uno stroma fibrovascolare. Tali ghiandole sono composte di due strati cellulari; uno basale cuboide e uno cilindrico secretorio. Nei lumi ghiandolari si aggettano delle proiezioni papillari e la cui struttura è resa complessa dalla presenza di numerose propaggini e piccole proiezioni papillari, appoggiate su sottili steli di tessuto fibrovascolare, che si addentano nel lume. In condizioni preneoplastiche lo strato cellulare normalmente continuo e uniforme presenta irregolarità e cribrature fino alla sua completa scomparsa nella degenerazione carcinomatosa. Nella prostata si sviluppano frequentemente lesioni che possono progredire ad adenocarcinoma; tali lesioni sono rilevate in genere tramite la TURP, eseguita per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna. L'iperplasia non costituisce un elemento di rischio per lo sviluppo di CaP; tuttavia, non è infrequente rilevare foci di PIN/cancro della prostata nel contesto di iperplasia prostatica trattata con TURP.

La neoplasia prostatica intraepiteliale (PIN) corrisponde a un carcinoma in situ. HG-PIN (high-grade prostatic intraepithelial neoplasia) rappresenta un fattore di rischio per CaP concomitante e tale rischio è tanto più alto quanto è più elevato il volume di HG-PIN. Il PIN è un disordine citologico e architetturale che altera la struttura ghiandolare. Frequentemente (70% dei casi) le ghiandole assumono un aspetto micropapillare e cribriforme, il quale costituisce un elemento istologico più a rischio per lo sviluppo di un carcinoma invasivo. Nella PIN la continuità dello strato basale ghiandolare incomincia a non essere più presente.

HG-PIN quindi sembra rappresentare la lesione precursore del CaP. Ciò che caratterizza il CaP da un punto di vista istologico è l'assenza di strato basale. L'istotipo più comune di cancro prostatico è l'adenocarcinoma acinoso (>95% di CaP), mentre

l'adenocarcinoma duttale (<5%) e il carcinoma neuroendocrino (1%) sono forme particolarmente rare.

Esiste un sistema di grading che corrisponde al Gleason Score, usato per definire il grado della lesione neoplastica e correla con la prognosi del paziente. Si basa sulla struttura ghiandolare e definisce una scala da 1 a 5 che va dalle forme più differenziate a quelle meno differenziate.

La maggior parte dei tumori contiene diversi tipi di pattern ghiandolare e viene assegnato il punteggio primario al pattern dominante e il punteggio secondario al secondo pattern più rappresentativo; i due valori numerici sono quindi sommati per ottenere il valore del Gleason score. Nelle neoplasie che presentano un unico pattern i gradi dominante e secondario vengono considerati gli stessi, e quindi il numero di gradazione viene raddoppiato. Qualora siano presenti 3 diversi gradi istologici, il GS totale è costituito dal pattern più comune (primario) e dal pattern più aggressivo (secondario), indipendentemente dalla sua estensione. Con questo sistema, i tumori più anaplastici, con un GS totale di 10 (5+5), sono caratterizzati da assenza di ghiandole e conta mitotica elevata.

Gli ormoni androgeni rivestono un ruolo fondamentale nello sviluppo del CaP, dal momento che da essi dipende la crescita e la sopravvivenza delle cellule neoplastiche. Di particolare interesse circa la differenza di rischio tra etnie diverse è lo studio del gene AR-X correlato che contiene una sequenza polimorfica contenente ripetizioni della tripletta CAG (codificante per glutammina). Si è visto che i recettori per androgeni (AR) che contengono sequenze di poliglutammina più corte sono più sensibili all'azione degli androgeni. Questo spiegherebbe perché l'etnia africana, che presenta sequenze di poliglutammina più corte, avrebbe un rischio più alto di sviluppare CaP più aggressivi rispetto all'etnia caucasica e asiatica, le quali presentano sequenze intermedio-lunghe.

L'importanza degli androgeni nel mantenere la crescita e la sopravvivenza delle cellule neoplastiche è testimoniata dall'effetto terapeutico che ha la terapia anti-androgenica. Sfortunatamente, la maggior parte dei CaP diventa poi resistente al blocco anti-androgenico. Una spiegazione di ciò possono essere le mutazioni e influenze epigenetiche che consentono all'AR di essere attivato da ligandi non-androgeni. In particolare, le mutazioni che più di frequente rendono il CaP resistente al blocco anti-androgenico sono state identificate nella via di segnale del P1-3 chinasi/AKT [11].

3. CLASSIFICAZIONE TNM E CLASSI DI RISCHIO

Classificazione Tumor, Node, Metastasis (TNM) 2017 per la stadiazione del CaP [12]

T-Tumore primario
Tx Tumore primario non valutabile
T0 Nessuna evidenza di tumore primario
T1 Tumore clinicamente non evidente, non palpabile
T1a Diagnosi istologica incidentale nel 5% o meno del tessuto asportato
T1b Diagnosi istologica incidentale in più del 5% del tessuto asportato
T1c Tumore identificato mediante biopsia prostatica (eseguita per esempio a causa di un elevato valore di PSA)
T2 Tumore palpabile e confinato all'interno della prostata
T2a Il tumore interessa la metà di un lobo o meno
T2b Il tumore interessa più della metà di un lobo, ma non entrambi i lobi
T2c Il tumore interessa entrambi i lobi
T3 Tumore esteso oltre la capsula prostatica
T3a Estensione extra-capsulare (unilaterale o bilaterale), compreso coinvolgimento microscopico del collo vescicale
T3b Il tumore invade le vescicole seminali
T4 Il tumore è fisso o invade strutture adiacenti diverse dalle vescicole seminali: sfintere esterno, retto, muscoli dell'elevatore dell'ano e/o parete pelvica
N - Linfonodi loco-regionali
NX Linfonodi loco-regionali non valutabili
N0 Nessuna metastasi in linfonodi loco-regionali
N1 Metastasi in linfonodali loco-regionali
M – Metastasi a distanza
M0 Nessuna metastasi a distanza
M1 Metastasi a distanza
M1a Linfonodi non loco-regionali
M1b Ossa
M1c Altri siti

Tabella 1 TNM CaP (EAU Prostate Cancer Guidelines 2021)

Il Gleason Score permette di valutare l'aggressività biologica del tumore in base al suo grado di differenziazione. In base al GS si può definire l'ISUP grade del CaP [13]:

<u>Gleason score</u>	<u>ISUP Grade</u>
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 o 3+5 o 5+3)	4
9-10	5

Tabella 2 Gleason Score e ISUP Grade CaP (EAU Prostate Cancer Guidelines 2021)

Un modo semplice e preciso di stratificare il rischio del carcinoma prostatico è quello che utilizza le classi EAU:

CaP localizzato	PSA	Gleason Score e ISUP grade	cT
Rischio basso	PSA <10 ng/mL	GS <7 (ISUP grado 1)	cT1-T2a
Rischio intermedio	PSA 10-20 ng/mL	GS 7 (grado ISUP 2/3)	cT2b
Rischio alto	PSA > 20 ng/mL	GS > 7 (grado ISUP 4/5)	cT2c
CaP localmente avanzato	qualsiasi PSA	qualsiasi GS (o ISUP)	cT3-4 o cN+

Tabella 3 Classificazione CaP in base al rischio secondo EAU Risk Groups 2021 (EAU Prostate Cancer Guidelines 2021)

Utilizzando età, stadio clinico, ISUP grade, percentuale di core biotici positivi e PSA si è osservato un miglioramento della stratificazione di rischio nei pazienti affetti da CaP. Una stratificazione più precisa dei pazienti con carcinoma a rischio intermedio, clinicamente molto eterogenei, può migliorare la scelta terapeutica. Il sistema classificativo ISUP, suddividendo i tumori con GS=7 in ISUP grado 2 (Gleason primario: grado 3) e ISUP grado 3 (Gleason primario: grado 4) serve a definire in modo più preciso la separazione all' interno del gruppo a rischio intermedio tra una sottopopolazione a rischio intermedio favorevole (ISUP grade 2) ed una a rischio intermedio sfavorevole (ISUP grade 3). Ciò ha una valenza soprattutto prognostica e di miglior gestione terapeutica.

Infine, un'altra modalità utile per classificare il rischio di un tumore prostatico è il sistema NCCN (National Comprehensive Cancer Network), il quale utilizza parametri come ISUP grade, percentuale di core biotici interessati da neoplasia, stadio clinico e PSA sierico.

TABLE. Risk Stratification and Staging Workup of Prostate Cancer¹

Risk Group	Clinical/Pathologic Features	Imaging
Very low	All of the following: <ul style="list-style-type: none"> • T1c • Gleason score ≤6/grade group 1 • PSA <10ng/mL • <3 prostate biopsy fragments/cores positive, ≤50% cancer in each fragment/core • PSA density <0.15 ng/mL/g 	Not indicated
Low	All of the following: <ul style="list-style-type: none"> • T1-T2a • Gleason score ≤6/grade group 1 • PSA <10ng/mL 	Not indicated
Intermediate-favorable	Any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • T2b-T2c • Gleason score 3+4=7/grade group 2 • PSA 10-20 ng/mL PLUS percentage of positive biopsy cores <50%	<ul style="list-style-type: none"> • Bone imaging: not recommended for staging • Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement
Intermediate-unfavorable	Any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • T2b-T2c • Gleason score 3+4=7/grade group 2 or Gleason score 4+3=7/grade group 3 • PSA 10-20 ng/mL 	<ul style="list-style-type: none"> • Bone imaging: recommended if T2 and PSA >10 ng/mL • Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement
High	Any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • T3a • Gleason score 8/grade group 4 or Gleason score 4+5=9/grade group 5 • PSA >20 ng/mL 	<ul style="list-style-type: none"> • Bone imaging: recommended • Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement
Very high	Any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • T3b-T4 • Primary Gleason pattern 5 • >4 cores with Gleason core 8-10/grade group 4 or 5 	<ul style="list-style-type: none"> • Bone imaging: recommended • Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement
Regional	Any T, N1, M0	Already performed
Metastatic	Any T, any N, M1	Already performed

dMMR indicates mismatch repair deficiency; MSI, microsatellite instability; PSA, prostate-specific antigen.

Figura 2 NCCN Prostate Cancer Risk Stratification

4. PERCORSO DIAGNOSTICO

4.1 SCREENING E DIAGNOSI PRECOCE DEL CaP

Attualmente, lo screening per cancro della prostata è uno degli argomenti più controversi nella letteratura urologica.

Lo screening per la diagnosi precoce del CaP si basa principalmente sul dosaggio del PSA (Antigene Prostatico Specifico), il cui aumento dei valori sierici non è tuttavia da correlarsi solo all'ipotesi neoplastica. Infatti, un aumento del PSA va sempre

contestualizzato nella storia clinico-anamnestica del paziente, poichè può anche essere legato a patologia benigna come prostatite o iperplasia prostatica benigna (IPB).

Lo screening del PSA dovrebbe essere effettuato in uomini entro una certa fascia d'età, in relazione a quello che è il rischio individuale ed inoltre non esiste un valore di PSA che escluda del tutto un cancro prostatico. Ecco perché è importante associare il dosaggio del PSA ad altri parametri quali l'età, la velocità di crescita del PSA, le dimensioni della prostata e l'esame obiettivo.

Esistono evidenze che suggeriscono un beneficio a lungo termine del PSA nella riduzione della mortalità cancro-specifica.

I soggetti a cui andrebbe rivolto lo screening con il PSA quegli uomini tra i 55-69 anni, selezionati in base al rischio individuale e informati dei rischi/benefici dello screening. Il dosaggio del PSA eseguito in questa categoria di pazienti dovrebbe essere associato a un modesto beneficio in termini di sopravvivenza. Nei pazienti sopra i 70 anni, invece, lo screening con PSA presenta un livello di raccomandazione basso (D) [14, 15].

Da una recente revisione sistematica [16] è emerso che lo screening con il PSA si associa a una maggior probabilità di diagnosi di malattia localizzata e meno avanzata; tuttavia, non si è notato alcun beneficio di sopravvivenza cancro-specifico.

Secondo i dati dello studio ERSPC [17], a seguito di un follow-up esteso nei pazienti sottoposti a screening, la riduzione della mortalità rimane fondamentalmente invariata. In particolare, con il procedere del follow up, il number needed to screen (NNS) e il number needed to treat (NNT) dei pazienti con CaP si riducono.

Queste varie evidenze suggeriscono che lo screening di popolazione sistematico del PSA non sia indicato, anche perché l'aumento della diagnosi è correlato ad un aumento dell'over-treatment e ad un maggior rischio di potenziali effetti collaterali. Infatti, la diagnosi di CaP non implica necessariamente il trattamento attivo.

Anni di follow-up	Number needed to screen	Number needed to treat
9	1.410	48
11	979	35
13	781	27
16	570	18

Tabella 4 Dati follow up studio ERSPC (EAU Prostate Cancer Guidelines 2021)

Gli uomini che dovrebbero trarre maggior beneficio da una diagnosi precoce tramite screening sono quelli a più alto rischio di sviluppare il CaP, ovvero coloro di età > 50 anni o > 45 anni con una storia familiare di CaP o di etnia afro-americana.

I pazienti che, dopo un adeguato counseling, possono beneficiare di una diagnosi precoce devono essere sottoposti, a cadenza regolare, a un dosaggio del PSA e ad una esplorazione rettale (DRE). Il dosaggio del PSA e la DRE verranno ad essere ripetuti in base alle caratteristiche di ogni paziente [18, 19]. Una possibile strategia basata sul rischio individuale potrebbe consistere nel dosaggio del PSA ogni due anni per pazienti a rischio (PSA iniziale > 1 ng/mL a 40 anni di età e un PSA > 2 ng/mL a 60 anni e con storia familiare positiva per neoplasia prostatica) e fino a otto-dieci anni per pazienti non a rischio [20].

Nei soggetti con comorbidità, età > 70 anni e aspettativa di vita inferiore a 10-15 anni lo screening del PSA e la diagnosi precoce dovrebbero essere scoraggiati poiché è improbabile possano trarne beneficio.

4.2 DIAGNOSI CLINICA

Il sospetto clinico di CaP si pone sulla base dell'esplorazione rettale (DRE) e dei livelli di PSA; tuttavia, la diagnosi di certezza è istologica tramite agobiopsia prostatica.

Sapendo che il PSA non è un marker cancro-specifico e che il CaP può essere presente anche in caso di livelli bassi di PSA sierico [21], è importante correlare il suo dosaggio con la valutazione di altri elementi: tra questi vi è la PSA density che corrisponde al livello di PSA diviso per il volume prostatico, che viene determinato attraverso l'ecografia prostatica transrettale (TRUS). Maggiore è PSA density e maggiore sarà la probabilità che il CaP sia clinicamente significativo. Altro parametro utile è la cinetica del PSA, studiata attraverso la PSA velocity (aumento annuo assoluto del PSA) e il tempo di raddoppiamento del PSA o PSA-DT (aumento esponenziale nel tempo) [22, 23].

Livello di PSa (ng/mL)	Rischio di PCa (%)	Rischio di ISUP ≥ 2 PCa (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Tabella 5 Rischio di sviluppo di CaP in relazione al PSA (EAU Prostate Cancer Guidelines 2021)

Il rapporto PSA libero/totale (f/t) deve essere usato con cautela perché può essere influenzato da diversi fattori. Ciononostante, ha un certo valore nella stratificazione del rischio di CaP negli uomini con PSA 4-10 ng/mL e DRE negativa. Il PSA f/t non ha alcuna rilevanza clinica se PSA >10 ng/ml o durante il follow-up di un carcinoma prostatico noto.

4.3 IMAGING E AGOBIOPSIA PROSTATICA

Gli esami strumentali costituiscono parte integrante del percorso diagnostico del CaP.

L'ecografia transrettale (TRUS) non è affidabile nel rilevare la presenza di foci adenocarcinosi e quindi non rappresenta l'indagine gold standard [24].

4.3.1 RISONANZA MAGNETICA MULTIPARAMETRICA (mpMRI)

La mpMRI presenta una buona sensibilità per la localizzazione dei tumori ISUP > 2, soprattutto con diametro > 10 mm [25]. In una recente meta-analisi, la risonanza magnetica presentava una sensibilità di 0,91 (IC 95%: 0,83-0,95) e una specificità di 0,37 (IC 95%: 0,29-0,46) per CaP di grado ISUP > 2. Per i tumori di grado ISUP > 3, la sensibilità e la specificità della mpMRI erano 0,95 (IC 95%: 0,87-0,99) e 0,35 (IC 95%: 0,26-0,46), rispettivamente [26]. Il sistema Prostate Imaging - Reporting and Data System (PI-RADS), che si compone di 5 gradi, viene utilizzato per valutare la probabilità di rilevare un nodulo maligno in una lesione identificata alla mpMRI. All'aumento del PI-RADS corrisponde un aumento del VPP per nodulo maligno [27].

Quando c'è un sospetto clinico di CaP, l'indicazione è di eseguire la mpMRI prima della biopsia prostatica.

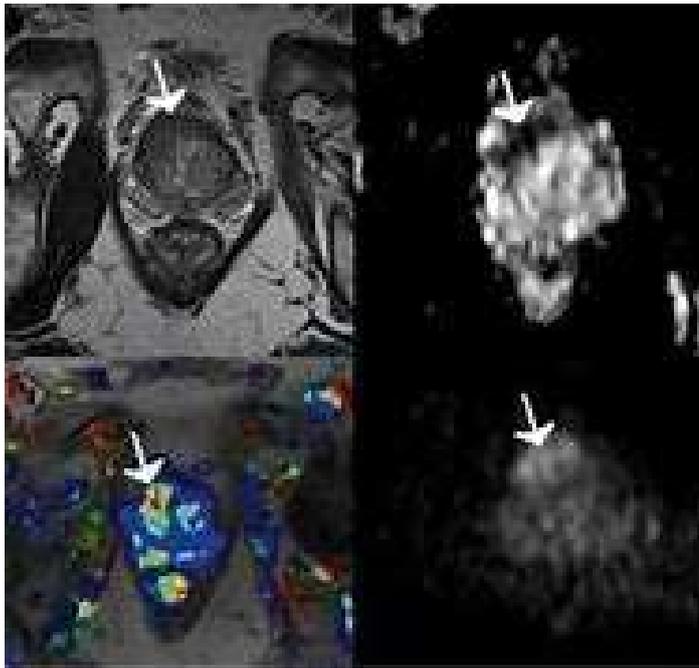


Figura 3 mpMRI prostatiche con indicati foci neoplastici

4.3.2 BIOPSIA PROSTATICA

La necessità di un'agobiopsia prostatica si basa sui livelli di PSA, sull'esame clinico e sull'imaging. La stratificazione del rischio è uno strumento utile per evitare biopsie non necessarie. L'aumento limitato del PSA da solo non costituisce indicazione assoluta all'esecuzione immediata di biopsia. Lo standard è rappresentato dalla biopsia ecoguidata, con approccio transrettale o transperineale [28, 29].

È possibile ripetere una biopsia qualora la precedente sia risultata negativa. Le indicazioni per un'eventuale rebiopsia sono costituite da un PSA in aumento o persistentemente elevato, una DRE sospetta e mpMRI sospetta per nodulo maligno.

Esiste la possibilità di effettuare tramite mpMRI una biopsia target (MRI-TBx). Una serie di studi che confrontavano la MRI-TBx (n° medio prelievi 2-7) con la biopsia sistematica (n° medio prelievi 8-15) hanno dimostrato che la MRI-TBx presenta una detection rate superiore [26]. Questi risultati sono stati corroborati dallo studio PRECISION, in cui sono stati randomizzati una serie di pazienti all'esecuzione di biopsia MRI-TBx o biopsia sistematica ed è stato visto che la detection rate per ISUP > 2 era significativamente più alta nel braccio MRI-TBx (38%) che nel braccio SBx (26%) con detection rate ratio di 1.46. La MRI-TBx supera quindi in modo significativo la biopsia sistematica per il rilevamento dei CaP con ISUP grade > 2 e con ISUP grade > 3 sia in un contesto di prima biopsia che di re-biopsia [30, 31].

La biopsia mirata può essere utilizzata in due modalità: la prima fa riferimento alla combinazione tra biopsia sistematica e target nei pazienti con mpMRI positiva (percorso combinato), mentre la seconda considera l'uso della sola biopsia mirata nei soggetti con mpMRI positiva (percorso MRI). L'aggiunta di MRI-TBx alla biopsia sistematica sia nel setting di prima biopsia che di rebiopsia determina un aumento del numero di diagnosi di CaP con ISUP > 2/3.

L'identificazione della malattia clinicamente significativa (csPCa) può sfuggire nel "percorso MRI" o per mancanze nella mpMRI o per una mancanza nell'esecuzione della biopsia target. Combinando però la MRI-TBx con la biopsia sistematica, il numero di tumori identificati è significativamente più alto biopsiando sia il lobo prostatico omolaterale che quello controlaterale alla lesione vista all'imaging.

La PSA density (PSAD) può aiutare a definire il rischio di csCaP in pazienti che fanno la mpMRI. I calcolatori di rischio o il PSAD, quindi, possono aiutare ad identificare quei pazienti che possono non essere sottoposti a biopsia in caso di mpMRI negativa.

In sostanza, MRI-TBx migliora la diagnosi di carcinoma prostatico con ISUP grade > 2. Il "percorso MRI", effettuato con la sola biopsia mirata nei pazienti mpMRI-positivi può determinare una diminuzione del numero dei prelievi biotipici, riducendo la diagnosi di tumori di basso grado e mantenendo la diagnosi di csCaP rispetto alla biopsia sistematica. Tuttavia, senza una standardizzazione dell'interpretazione dei risultati della mpMRI e della tecnica di biopsia target, il "percorso MRI" è inficiato da risultati subottimali al di fuori dei centri di riferimento.

Il "percorso MRI" dovrebbe essere valutato nei pazienti in cui il rischio di csCaP è sufficientemente elevato da richiedere una biopsia. Al contrario, la mpMRI pre-biopsia non è indicata nei pazienti a rischio molto basso sulla base della loro storia familiare e parametri clinici e biochimici, dal momento che la bassa specificità della mpMRI in questi pazienti può portare a risultati falsi positivi e all'esecuzione di biopsie inutili.

5. STADIAZIONE CLINICA

5.1 T-STAGING

5.1.1 mpMRI NELLA STADIAZIONE LOCALE DEL CaP

Sebbene il T stage tenga conto solamente dell'esplorazione rettale, tuttavia la mpMRI rappresenta un esame fondamentale per valutare l'estensione locale del CaP. In particolare, le sequenze T2-pesate sono quelle più utilizzate stadiare localmente il tumore.

La mpMRI può identificare l'invasione della capsula prostatica e delle vescicole seminali (stadio cT3) con buona specificità ma con scarsa sensibilità [32]. D'altra parte, la mpMRI non è in grado di valutare un'estensione extra-capsulare focale microscopica e la sua sensibilità in tale rilevazione aumenta proporzionalmente al grado di estensione del tumore nel grasso periprostatico [33]. La mpMRI, quindi, pur non essendo un imaging perfetto, può comunque migliorare la capacità predittiva per la stadiazione locale del CaP se combinata con i dati clinici, come l'esplorazione rettale ed è riconosciuta la sua utilità per la pianificazione del trattamento [34]. Considerando quindi la classe di rischio del CaP in questione, esiste una raccomandazione forte sull'uso della mpMRI pre-biopsia per la stadiazione locale, indipendentemente dal rischio del CaP. In quello localizzato a basso rischio non sono poi indicate ulteriori indagini di stadiazione [35, 36, 37], mentre, in caso di CaP localizzato ad alto rischio o localmente avanzato, si raccomanda l'esecuzione di esami per valutare i LN loco-regionali ed eventuali localizzazioni a distanza.

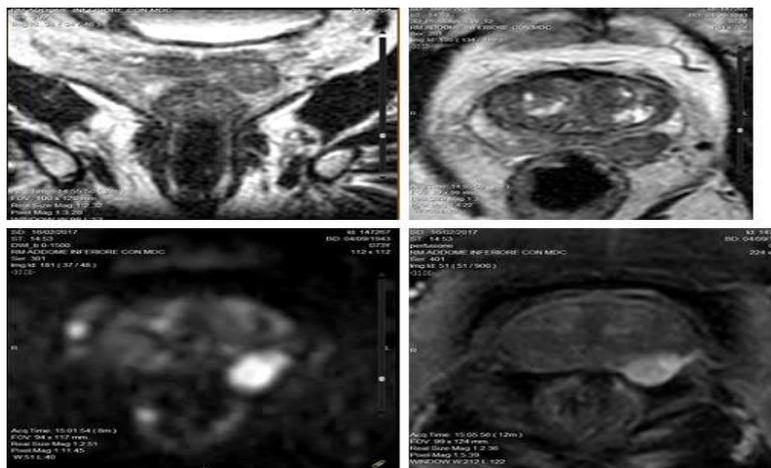


Figura 4 mpMRI con lesione sospetta sinistra

5.2 N-STAGING

Per quanto riguarda la stadiazione sui linfonodi (LN) loco-regionali della pelvi, ci si può avvalere di diversi esami strumentali.

5.2.1 TC E mpMRI NELLO STUDIO DEI LINFONODI PELVICI

La TC addome-pelvi e la mpMRI dell'addome inferiore valutano l'interessamento linfonodale in modo indiretto servendosi di diametro e morfologia dei linfonodi. Tuttavia, la dimensione dei LN non metastatici è variabile e si può sovrapporre a quella dei LN metastatici, poiché l'invasione microscopica può anche non determinare un incremento dimensionale. Generalmente, LN con un asse corto >8 mm nella pelvi e >10 mm al di fuori della pelvi sono considerati maligni. La diminuzione di questi cut-off dimensionali migliora la sensibilità ma riduce la specificità, generando quindi un alto numero di falsi positivi. Di conseguenza, non è ancora stata definita il miglior limite dimensionale utilizzabile. A questo proposito, le sensibilità di TC e mpMRI sono inferiori al 40% [38, 39, 40]. Più il CaP è a basso rischio e più la capacità della TC di rilevare l'infiltrazione dei LN è ridotta. La mpMRI, invece, in particolare attraverso le sequenze DWI, può rilevare presenza di malattia in LN di dimensioni normali, anche se non è possibile escludere la presenza di metastasi linfonodali sulla base di una mpMRI negativa [41].

Dal momento che TC e mpMRI presentano ridotta sensibilità per il rilevamento diretto di LN pelvici metastatici, vengono utilizzati dei nomogrammi (come il nomogramma MSKCC, quelli di Briganti e di Gandaglia) che combinano parametri clinici e derivanti dalla biopsia prostatica. Tali nomogrammi vengono usati per selezionare quei pazienti a

più alto rischio di interessamento linfonodale e che dovrebbero essere considerati per la linfadenectomia (LND) pelvica. L'uso di un cut-off del 7% permette di ridurre il numero di LND non necessarie e di diminuire il numero di invasioni linfonodali effettive non correttamente evidenziate [42, 43].

5.2.2 PET/TC COLINA NELL'N-STAGING

Per approfondire la stadiazione linfonodale può essere utilizzata la PET/TC Colina, la quale è indicata soprattutto nei pazienti con high-risk CaP, poiché in tal caso incrementa la sensibilità, superando la performance diagnostica della TC. Nonostante ciò, nei soggetti con basso-moderato rischio di interessamento linfonodale e con bassi livelli di PSA raggiunge livelli di sensibilità e specificità subottimali e quindi non è raccomandata [44]. Al confronto con la mpMRI, la PET/TC Colina ha prodotto risultati contraddittori, quindi si può dire che non sia più la metodica di scelta per la valutazione dei LN pelvici.

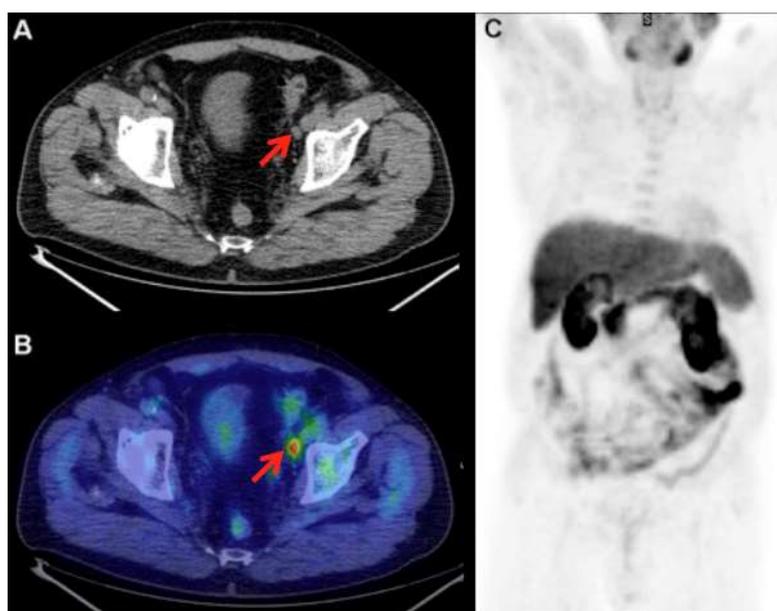


Figura 5 N+ alla PET/TC con Colina

5.2.3 PET/TC PSMA NELL'N-STAGING

La PET/TC PSMA con 68-Ga o 18-F sta acquisendo sempre più importanza nello studio della malattia linfonodale loco-regionale, a differenza della PET/TC con Colina che, invece, ha una specificità e una sensibilità poco affidabili. Grande attenzione è stata posta sulla possibilità di usare la PET PSMA per l'N-staging in un setting preoperatorio in quei soggetti con CaP con caratteristiche di alto rischio.

La PET/TC PSMA presenta un'accuratezza superiore rispetto all'imaging convenzionale nella valutazione preoperatoria dei linfonodi regionali; tuttavia, non può ancora sostituire la dissezione linfonodale pelvica estesa (ePLND), poiché quest'ultima rimane tutt'ora lo strumento più preciso per tale scopo. La PET/TC PSMA è potenzialmente la modalità più appropriata per predire l'interessamento dei linfonodi prima dell'intervento chirurgico. Pertanto, la PET/TC PSMA ha una più alta sensibilità nell'identificazione dell'invasione linfonodale rispetto alla mpMRI, alla TC con MdC o alla PET/TC con Colina [45]; tuttavia piccoli LN metastatici, sotto la risoluzione spaziale dell'esame (5 mm) possono non venire evidenziati. La buona accuratezza della PET/TC PSMA nella valutazione del coinvolgimento linfonodale pelvico in un setting preoperatorio ha potenzialmente un impatto sulla gestione terapeutica.

5.3 M-STAGING

5.3.1 SCINTIGRAFIA SCHELETRICA

Considerato il fatto che uno dei siti più tipici di diffusione metastatica del CaP è lo scheletro, la scintigrafia ossea con ^{99m}Tc è la tecnica più utilizzata per la rilevazione di eventuali metastasi ossee. Essa presenta una sensibilità e una specificità del 79% e 82%, rispettivamente. La resa diagnostica della scintigrafia ossea è influenzata dal PSA sierico, dallo stadio clinico e dall'ISUP grade [46]. Un Gleason grade > 4 è un importante fattore predittivo di positività scintigrafica [47] ed inoltre la presenza di CaP sintomatico dovrebbe indurre all'esecuzione della scintigrafia scheletrica indipendentemente da stadio clinico, ISUP e valore di PSA.

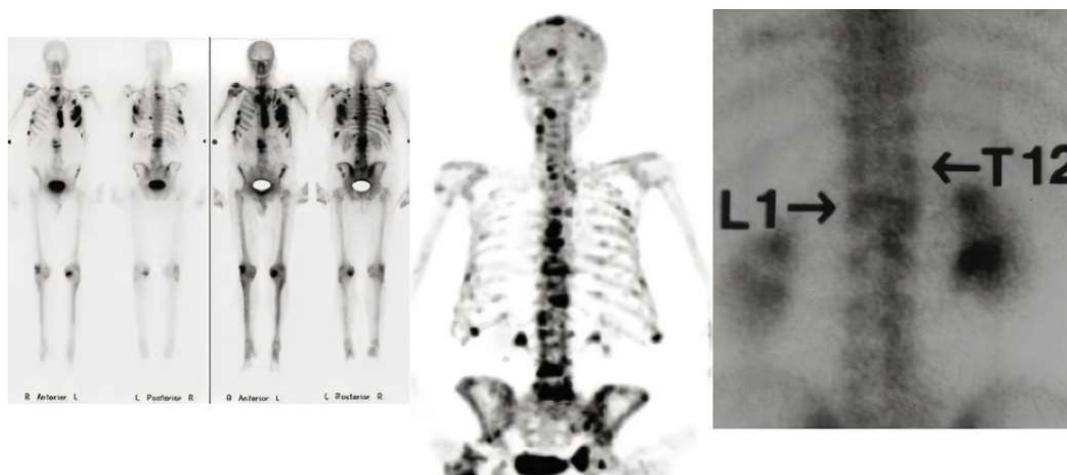


Figura 6 Scintigrafia scheletrica con secondarietà vertebrali

5.3.2 PET/TC COLINA NELL’M-STAGING

Nella rilevazione di lesioni a livello osseo, la PET/TC Colina ha sensibilità sovrapponibile alla scintigrafia ossea, ma specificità maggiore, con un minor numero di lesioni ossee indeterminate. Essa ha anche mostrato specificità più alta non solo rispetto alla scintigrafia, ma anche alla mpMRI per l’identificazione di lesioni secondarie [48]. Un vantaggio che la PET/TC Colina e la mpMRI hanno, a differenza della scintigrafia, è la possibilità di valutare anche eventuali lesioni viscerali.

5.3.3 PET/TC PSMA NELL’M-STAGING

La PET/TC PSMA ha acquisito interesse anche per la rilevazione di lesioni a distanza. È stato infatti evidenziato da vari studi come la 68Ga-PET/TC PSMA, presenti tassi di rilevamento di metastasi superiori rispetto all’imaging convenzionale (scintigrafia ossea e TC) [49]. Uno studio prospettico multicentrico ha valutato le modifiche nella pianificazione prima e dopo la PET/TC PSMA in una serie di pazienti con malattia a rischio intermedio e alto. Rispetto alle metodiche tradizionali di staging, la PET PSMA ha identificato un maggior numero di LN e metastasi viscerali o ossee. Ciò ha avuto un risvolto nella gestione terapeutica del 21% di questi pazienti [50].

In conclusione, PET/TC PSMA e mpMRI sono caratterizzate da un rilevamento più sensibile delle metastasi linfonodali e ossee rispetto all’imaging effettuato con scintigrafia scheletrica e TC. Le evidenze di diversi studi suggeriscono, in un contesto di stadiazione preoperatoria, la sostituzione della scintigrafia ossea e della TC con una modalità di imaging più sensibile come la PET/TC PSMA, la quale può essere presa in considerazione nei pazienti con high-risk CaP in un setting preoperatorio [51].

Tuttavia, non si hanno ancora dati chiari e definitivi sulla prognosi e sull’iter terapeutico ideale dei pazienti diagnosticati come metastatici da questi test più sensibili.

6. RUOLO DELLA PET/TC PSMA NELLA DIAGNOSI E STADIAZIONE DEL CaP

Il PSMA (Prostate-specific membrane antigen) è una glicoproteina di superficie iperespressa dalle cellule del carcinoma prostatico in varie fasi di stadiazione. Il PSMA radiomarcato permette quindi di effettuare indagini di imaging total-body tramite metodica PET/TC per andare a studiare la presenza di malattia intraprostatica ed

extraprostatica. La PET/TC PSMA è stata introdotta per essere utilizzata prevalentemente in un setting post-operatorio di ristadiatione per valutare un eventuale recidiva locale o a distanza testimoniata da un rialzo del PSA. In tempi più recenti ci si è iniziato a servire di questo tipo di imaging anche in fase di stadiazione preoperatoria, al fine di determinare lo stato dei linfonodi loco-regionali o di eventuali metastasi a distanza nei pazienti con CaP ad intermedio-alto rischio.

6.1 RESTAGING CaP CON PET/TC PSMA DOPO TRATTAMENTO

6.1.1 RISTADIAZIONE IN CASO DI PERSISTENZA DI PSA DOPO CHIRURGIA RADICALE

La PET PSMA è stata impiegata sin dalla sua introduzione per essere utilizzata con scopo di restaging dopo terapia del CaP ad intento radicale.

Dopo un intervento di prostatectomia radicale il 5-20% dei soggetti ha PSA persistentemente elevato (PSA > 0.1 ng/mL entro 4 o 8 settimane dalla chirurgia). Ciò potrebbe essere dovuto alla persistenza di malattia locale, preesistenti metastasi o presenza di tessuto prostatico benigno residuo [52, 53]. Una persistenza del PSA dopo RP è associata ad una malattia più avanzata (R1, pT3a, pN1, ISUP grade > 3) e ad una prognosi peggiore.

In particolare, nei pazienti con persistenza di PSA la sopravvivenza libera da BCR (biochemical recurrence) a 1 e 5 anni era del 68% e 36%, rispetto al 95% e 72% rispettivamente, nei pazienti senza persistenza di PSA [54]. La Overall Survival (OS) a 10 anni, nei pazienti con e senza persistenza di PSA era rispettivamente del 63% e 80% [52]. Inoltre, la persistenza del PSA dopo chirurgia è considerato un fattore prognostico negativo per via di una riduzione dell'OS, un aumento della mortalità cancro-specifica e un aumentato rischio di sviluppare metastasi a distanza [55].

L'imaging tradizionale con scintigrafia ossea o mpMRI ha un basso potere diagnostico nei pazienti con PSA < 2 ng/mL. Tuttavia, la PET/TC PSMA ha dimostrato di poter individuare residuo di malattia con un'accuratezza che aumenta a mano a mano che aumentano i livelli di PSA al di sopra a 0.1 ng/mL [56, 57]. In questo caso la PET/TC PSMA rappresenta un mezzo utile per la ristadiatione della malattia e anche per guidare la gestione terapeutica della recidiva.

È indicato quindi offrire una PET/TC PSMA ai pazienti con PSA > 0.2 ng/mL qualora il risultato possa influenzare la scelta terapeutica successiva. L'interesse nell'utilizzare la PET/TC PSMA per il restaging di malattia è supportato anche dal fatto che i pazienti con PSA persistentemente elevato presentano poi un coinvolgimento linfonodale significativamente maggiore ed evidente anche all'imaging PET. È stato riscontrato che, in caso di persistenza del PSA, la maggior parte dei soggetti presenta già metastasi linfonodali pelviche o a distanza e ciò conferma il ruolo della PET/TC PSMA nel determinare la scelta del trattamento di salvataggio, anche se c'è ancora incertezza riguardo al miglior trattamento che si potrebbe attuare in questo caso [58].

6.1.2 RISTADIAZIONE IN CASO DI RECIDIVA BIOCHIMICA DOPO TERAPIA RADICALE

Per recidiva biochimica (BCR) s'intende un'elevazione del PSA > 0.2 ng/mL dopo prostatectomia radicale (PR) oppure un aumento di 2 ng/mL o più del PSA successivamente a radioterapia (RT) e tale condizione può verificarsi in fino al 50% dei pazienti sottoposti a terapia ad intento curativo [59, 60]. Non tutti coloro che sviluppano un rialzo del PSA dopo terapia poi sviluppano progressione metastatica, anche se un PSA crescente in modo continuativo è fortemente suggestivo. Ovviamente, quanto più il tumore primitivo si presenta con caratteristiche di alto rischio (alto ISUP grade, alto p/cT, breve intervallo dalla comparsa di BCR, alto PSA iniziale e cinetica del PSA rapida), tanto più la recidiva biochimica si associa a prognosi negativa e aumentato rischio di progressione [61].

L'imaging ristadiativo ha quindi un importante valore qualora possa favorire un cambiamento nell'iter terapeutico. La resa diagnostica dell'imaging convenzionale (TC e scintigrafia ossea) è alquanto bassa nei pazienti asintomatici. La probabilità, ad esempio, di avere una scintigrafia ossea positiva in un soggetto dopo PR varia proporzionalmente ai valori di PSA. Si è notato, ad esempio, come nei soggetti con recidiva del PSA dopo PR, la probabilità di avere una scintigrafia positiva è < 5%, quando i livelli di PSA sono < 7 ng/mL e, in maniera simile, solo una piccola quota di pazienti con BCR dopo chirurgia ha una TC positiva [62].

Prima dell'introduzione della PET/TC PSMA, veniva utilizzata per il restaging la PET/TC Colina, la quale ha una specificità superiore rispetto alla scintigrafia scheletrica. Nonostante questo, la sua sensibilità per rilevare le metastasi linfonodali rimane comunque bassa. L'accuratezza della PET/TC Colina dipende dai livelli di PSA,

aumentando all'aumentare di quest'ultimi e offrendo performance subottimali nei soggetti con PSA basso [63, 64, 65]. Un altro imaging funzionale che può essere utilizzato per localizzare la sede di BCR è la 18F-fluciclovina PET/CT (FACBC). La 18F FACBC ha mostrato avere una sensibilità lievemente superiore alla PET/TC Colina, potendo individuare le recidive a livello locale, osseo e linfonodale. Così come per la PET/CT Colina, la sensibilità della PET con fluciclovina dipende dai valori di PSA [66].

Tra queste indagini, la PET/TC PSMA è quella che ha dimostrato avere una potenziale maggior accuratezza in caso di BCR. In uno studio, infatti, ad un'analisi per lesione, si è osservata un'alta sensibilità (75%) e specificità (99%). La PET/TC PSMA mostra una sensibilità maggiore rispetto alla PET/TC Colina, specialmente per valori di PSA < 1 ng/ml, ovvero a quei valori di PSA per cui la PET Colina presenta una scarsa accuratezza. È stato dimostrato che la detection rate della PET PSMA aumenta all'aumentare dei valori di PSA e presenta un VPP elevato per l'identificazione di lesioni corrispondenti a BCR sia nei soggetti trattati con PR che con RT o entrambe [67, 68, 69, 70].

PSA (ng/mL)	Positività alla ⁶⁸ Ga-PSMA PET
< 0,2	33% (CI: 16-51)
0,2-0,49	45% (CI: 39-52)
0,5-0,99	59% (CI: 50-68)
1,0-1,99	75% (CI: 66-84)
2,0+	95% (CI: 92-97)

Tabella 6 Positività al PSMA divisa per categorie di PSA (EAU Prostate Cancer Guidelines 2021)

Dunque, nei soggetti che fanno ristadiazione post-operatoria a causa di comparsa di BCR, la PET/TC PSMA ha cambiato la gestione di questi pazienti rispetto allo staging con imaging convenzionale. Tali evidenze sono corroborate da vari studi, tra cui uno studio prospettico multicentrico su 323 pazienti, in cui si è notata una significativa riduzione del numero di pazienti in cui il sito di recidiva era sconosciuto (77% vs. 19%) ed un aumento del numero di pazienti con malattia metastatica (11% vs. 57%) [71]. Un altro studio condotto su pazienti con BCR dopo PR ha evidenziato che la PET/TC PSMA permette di individualizzare le decisioni terapeutiche, discriminando tra trattamento locale o sistemico in pazienti con bassi livelli di PSA (0.2-1 ng/mL) [72].

Sempre in un contesto di restaging, la PET/TC PSMA viene sempre più utilizzata come esame per definire il carico di malattia metastatica in pazienti con BCR. Una revisione condotta su 30 studi e 4476 pazienti ha evidenziato la presenza di positività, nel setting ristadiativo, nel 38% dei casi a carico dei linfonodi pelvici e nel 13% dei casi a livello di linfonodi extra-pelvici. La percentuale di positività alla PET/TC PSMA aumenta all'aumentare dei valori di PSA. Da questa revisione sono stati calcolati una sensibilità e una specificità rispettivamente del 75% e 99% a livello dell'analisi lesionale [73]. A seguito dell'individuazione di recidive linfonodali mediante PET/TC PSMA ristadiativa in pazienti sottoposti a trattamento locale, è stata anche proposta una terapia mirata sulle metastasi al fine di ritardare il trattamento sistemico.

Osserviamo, quindi, come la PET PSMA abbia delle importanti implicazioni nella programmazione dell'iter di trattamento dei soggetti con BCR in ristadiazione e sia caratterizzata da un'accuratezza superiore rispetto ad altre indagini soprattutto per valori di PSA bassi, rivelandosi così un utile strumento diagnostico in questa fase della malattia.

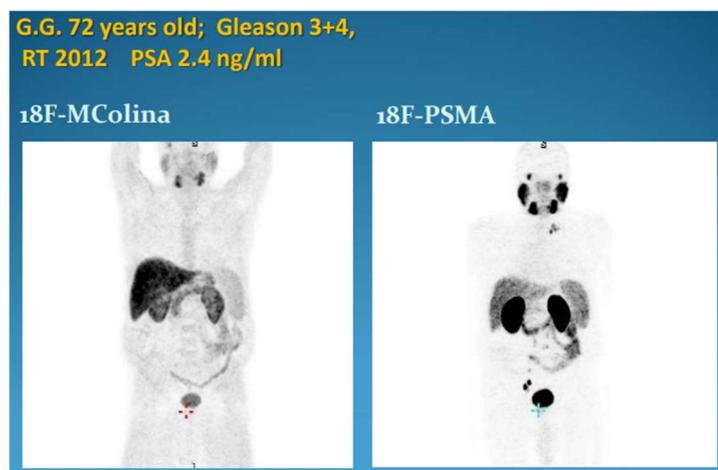


Figura 7 PET/TC Colina e PET/TC (FACBC)

6.2 STAGING PREOPERATORIO CaP CON PET/TC PSMA

6.2.1 STADIAZIONE PCA LOCALIZZATO E CONFRONTO CON mpMRI

Comparando la PET/TC PSMA con la mpMRI nel T-staging preoperatorio del CaP ad intermedio-alto rischio, Sonni et al. hanno riscontrato, in uno studio prospettico monocentrico, come PET e mpMRI abbiano la medesima accuratezza nel caratterizzare la malattia intraprostata (85% e 83% per PET/TC PSMA e mpMRI, rispettivamente). Nonostante ciò, la mpMRI definisce in modo più preciso della PET l'estensione

extracapsulare e alle vescichette seminali del CaP. Altro dato interessante è che la combinazione di PET/TC PSMA + mpMRI presenta una differenza di accuratezza significativa (87%) rispetto alle due indagini strumentali da sole. Dunque, questo imaging combinato potrebbe essere utilizzato, quando disponibile, per migliorare la precisione dello staging locale (T) [74].

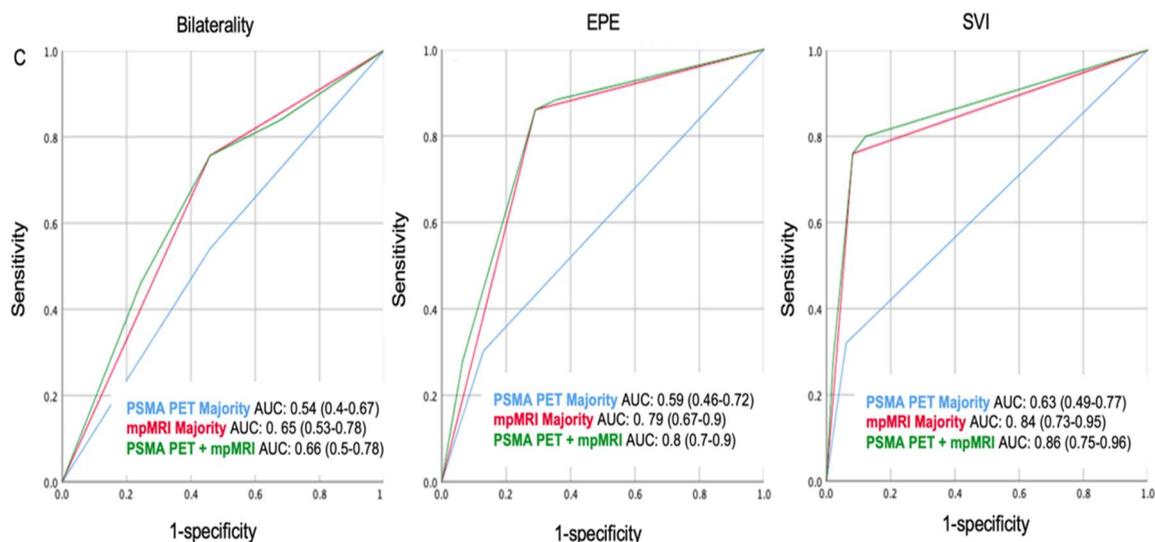


Figura 8 Curve ROC di PET PSMA e mpMRI nella valutazione del T-staging del CaP (Sonni et al. 2021)

A questo proposito, la metanalisi condotta da Woo et al. va proprio a valutare la precisione della PSMA PET nella stadiazione locale del CaP, con particolare riferimento all'infiltrazione delle vescichette seminali e all'estensione extraprostatica e utilizzando come confronto il campione anatomopatologico di PR. In secondo luogo, è stata fatta una comparazione tra due imaging combinati come PET/MRI PSMA e PET/TC PSMA per vedere quale presenti una miglior accuratezza nello staging locale. Dai risultati della metanalisi è stata rilevata una sensibilità e una specificità del 0.69 (95% CI 0.53-0.81) e del 0.94 (95% CI 0.90-0.96), rispettivamente, per quanto riguarda l'invasione delle vescichette seminali. Nel confronto tra le due modalità di imaging combinato, la PET/MRI ha presentato una maggior sensibilità rispetto alla PET/TC nella rilevazione di malattia a livello delle vescichette seminali (0.87 [95% CI 0.75-0.98] vs 0.60 [95% CI 0.47-0.74]), mentre la specificità è risultata simile tra i due imaging combinati (0.91 [95% CI 0.84-0.97] per PET/MRI vs 0.96 [95% CI 0.93-0.99] per PET/TC). A proposito invece dell'accuratezza diagnostica sull'estensione extraprostatica, sono state calcolate per la PET PSMA una sensibilità del 0.72 (95% CI 0.56-0.84) e una specificità del 0.87 (95% CI 0.72-0.94), mentre sul confronto tra le indagini combinate, la PET/MRI ha mostrato una sensibilità del 0.82 (95% CI 0.67-0.97) e una specificità del 0.73 (95% CI 0.52-0.94), rispetto alla PET/TC per cui si è

calcolata una sensibilità e una specificità al 0.65 (95% CI 0.47-0.83) ed al 0.95 (95% CI 0.89-1.00). La metanalisi mostra come la PET PSMA abbia una ottima specificità e una discreta sensibilità nell'identificare la malattia a livello delle vescichette seminali e della capsula. La sensibilità dell'esame aumenta se combinata con la mpMRI ed in particolare è superiore alla PET/TC PSMA nell'analisi delle vescicole seminali. Invece, nel confronto tra PET/MRI PSMA e PET/TC PSMA sull'estensione alla capsula prostatica, non si possono ancora definire indicazioni precise in quanto il numero campionario degli studi considerati è esiguo. Nella maggior parte degli studi considerati nella metanalisi, per valutare l'interessamento di vescicole seminali e capsula prostatica, non sono stati usati dei criteri standardizzati basati sui reperti funzionali e anatomici di PET e MRI/TC, né sono stati considerati dei criteri per un'interpretazione integrata dei due tipi di imaging. I risultati ottenuti dalla metanalisi fanno comunque presumere che la PET PSMA sia in grado di aumentare la precisione dello staging locale, pur sapendo che servono criteri validati che permettano un'interpretazione dell'imaging funzionale in sé e combinato con MRI o TC [75].

6.2.2 STADIAZIONE LINFONODI PELVICI, STUDIO proPSMA E CONFRONTO CON mpMRI

Un interesse crescente riguardo tale metodica sta proprio nel suo utilizzo come indagine di staging preoperatorio, in sostituzione degli esami usualmente utilizzati. Nel 2020 è stato svolto lo studio proPSMA, il quale ha contribuito a dare una svolta importante all'uso di questo tipo di indagine. Si tratta di uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato, condotto per valutare l'efficienza diagnostica e stadiativa della PET/TC PSMA rispetto all'imaging convenzionale (TC addome-pelvi, scintigrafia ossea) prima di chirurgia o radioterapia ad intento radicale in pazienti con CaP ad alto rischio [76]. Infatti, uno dei problemi della gestione terapeutica del CaP localizzato ad alto rischio è la bassa accuratezza dell'imaging convenzionale nel setting preoperatorio.

Per lo studio sono stati arruolati soggetti con CaP trattabile con prostatectomia radicale (PR) o radioterapia (RT) e con almeno una tra le caratteristiche di alto rischio: PSA > 20 ng/mL; ISUP grade 4-5; > o = cT3. Il primo gruppo di soggetti è stato randomizzato alle indagini strumentali convenzionali (TC addomino-pelvica e scintigrafia scheletrica), mentre il secondo gruppo è stato randomizzato alla 68Ga PET/TC PSMA.

I pazienti randomizzati sono stati sottoposti a una prima linea di imaging a 21 giorni dalla randomizzazione, poi dopo altri 14 giorni sono stati sottoposti a un second-line

cross-over imaging (chi aveva iniziato con la PET avrebbe poi eseguito gli esami convenzionali e viceversa) e infine dopo 6 mesi hanno ripetuto l'esame se evidenza di N1 e M1 al baseline oppure se evidenza clinica e/o biochimica di malattia recidivante o residua. Per definire un incremento dell'accuratezza diagnostico-stadiativa apportato dal second-line imaging, si è presa in considerazione la sua potenzialità di determinare una modifica dello staging sia della malattia nodale che metastatica a distanza.

L'endpoint primario dello studio è il calcolo dell'accuratezza delle due tipologie di imaging nell'identificazione delle metastasi linfonodali pelviche e di quelle a distanza: l'accuratezza è stata rappresentata come l'AUC e quest'ultima è stata calcolata come la media tra la sensibilità e la specificità ottenute a livello statistico. Oltre a ciò, un altro obiettivo è stato andare ad evidenziare un'eventuale modifica della strategia terapeutica, intesa come un cambio nell'intento, nella modalità e nelle tecniche di trattamento. I casi considerati positivi all'imaging hanno rispettato uno dei criteri maggiori: esame istologico positivo per adenocarcinoma prostatico o modifiche nell'aspetto di una lesione ossea durante il follow up. Oltre ai criteri maggiori, un imaging può esser stato definito positivo se rispettati almeno tre dei criteri minori: aspetto di malattia metastatica con localizzazioni multiple, aumento dimensionale e numerico di una lesione al follow up, lesione sospetta associata a quadro clinico suggestivo, reperto sospetto per secondarietà associato a incremento del PSA, riduzione numerica e dimensionale delle lesioni a seguito di trattamento.

Sono stati arruolati in totale 300 pazienti, di cui 152 sottoposti al first-line imaging convenzionale, mentre 148 al first-line imaging con PET/TC PSMA. 146 soggetti assegnati al first-line imaging convenzionale hanno poi fatto effettuato come second-line imaging la PET/TC PSMA; invece, 136 pazienti che erano stati inizialmente assegnati alla PET/TC PSMA hanno eseguito come second-line imaging gli esami convenzionali. Su 300 pazienti arruolati, 87 (ca 30%) sono risultati positivi per localizzazioni nodali pelviche e metastatiche a distanza. 124 pazienti (41%) sono andati incontro a ripetizione dell'imaging a 6 mesi.

La PET/TC PSMA ha dimostrato avere una AUC, e quindi un'accuratezza globale, superiore del 27% (95% CI 23–31, $p < 0.0001$) rispetto all'imaging convenzionale (92% [88–95] vs 65% [60–69]). Le indagini convenzionali hanno mostrato una sensibilità e una specificità inferiori rispetto a quelle della PET/TC PSMA: (38% [24–52] vs 85% [74–96]) e (91% [85–97] vs 98% [95–100]), rispettivamente. Anche per quanto riguarda le lesioni con caratteristiche più equivoche all'imaging, se considerate positive, la

PET/TC PSMA ha dimostrato comunque una superiorità del 28% nell'AUC rispetto agli altri esami di imaging (AUC 89% [85–92] vs 61% [55–66]). I risultati mostrano un'accuratezza superiore della PET/TC PSMA anche nel sottogruppo di soggetti con metastasi linfonodali loco-regionali (AUC 91% vs 59% [32% di differenza assoluta; 28–35]) e nel sottogruppo con metastasi a distanza (95% vs 74% [22% di differenza assoluta; 18–26]).

Inoltre, all'imaging convenzionale, sono stati visualizzati più reperti con caratteristiche equivoche rispetto che con la PET/TC PSMA. Attraverso le indagini convenzionali si sono, infatti, individuati reperti con caratteristiche poco definite di lesione metastatica in 35 pazienti (23%; 95% CI 17–31) rispetto agli 11 identificati dalla PET ([7%; 4–13]; $p < 0.001$).

Parlando, invece, dell'effetto avuto sul management terapeutico, inteso come una modifica sia nella modalità che nell'intento di cura, la PET/TC PSMA ha portato a una modifica del planning terapeutico in 41 pazienti (28%; 21–36), a differenza dell'imaging convenzionale che ha apportato modifiche nella gestione terapeutica in 23 pazienti (15%; 95% CI 10–22). Dopo la first-line PET/TC PSMA, a 20 pazienti (14%) è cambiato il trattamento da intento curativo ad intento palliativo, in 11 pazienti (7%) è stata cambiata la tecnica radioterapica e in altri 11 (7%) è stata modificata la terapia chirurgica con cui sarebbero stati operati. Nei 281 soggetti che sono poi stati sottoposti al second-line cross over imaging, gli esami convenzionali hanno portato ad un effetto significativo sul management terapeutico nel 5% degli individui (95% CI 2–10) contro il 27% (95% CI 20–35) in cui la PET/TC PSMA ha modificato l'iter di trattamento. In coloro che sono stati sottoposti al second-line imaging, le tecniche convenzionali hanno determinato un cambio di stadio (comprendente sia linfonodi regionali sia metastasi a distanza) in 20 pazienti (14% [95% CI 9–22]) rispetto ai 33 (22% [16–30]) in cui si è visto una modifica di staging dopo second-line cross over imaging con PET/TC PSMA. Oltre a ciò, l'accuratezza del second-line imaging era superiore nel caso della PET/TC PSMA rispetto all'imaging convenzionale: infatti, l'AUC riferita alla PET corrispondeva all'84% (80–88) contro un 67% (62–71) riferito agli esami convenzionali.

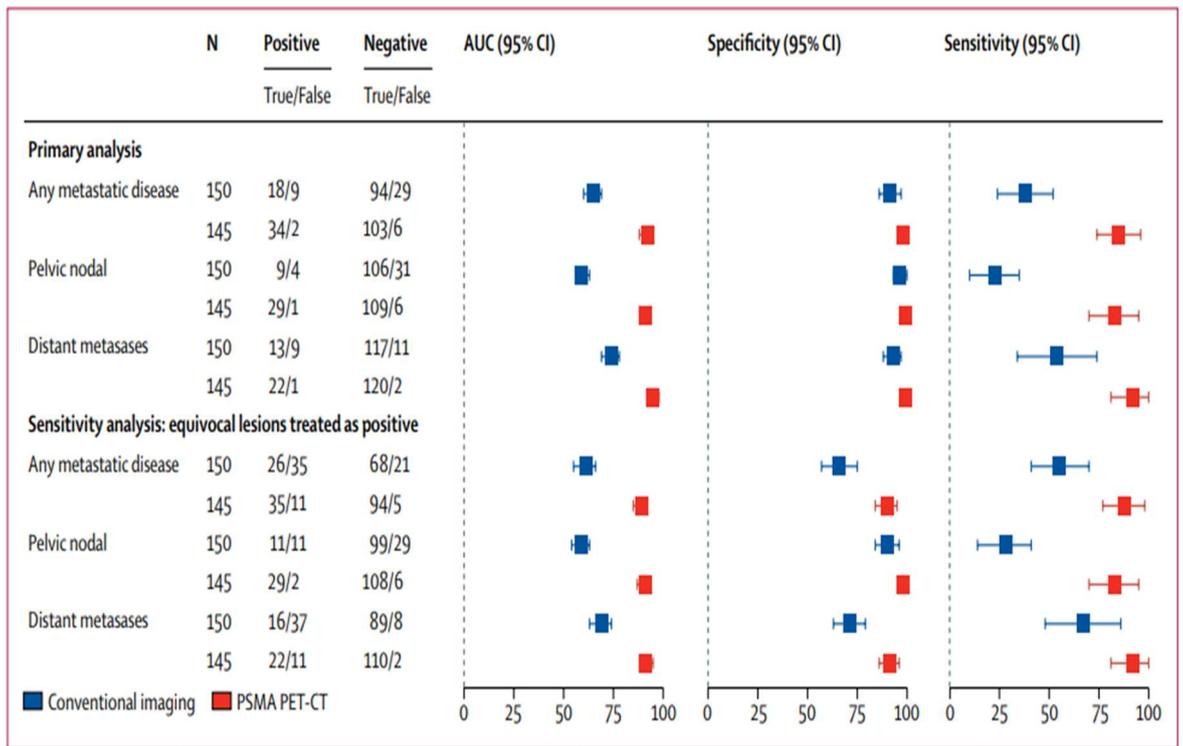


Figura 9 Accuratezza, sensibilità e specificità della PET PSMA comparata con imaging convenzionale (Hofman et al. 2020)

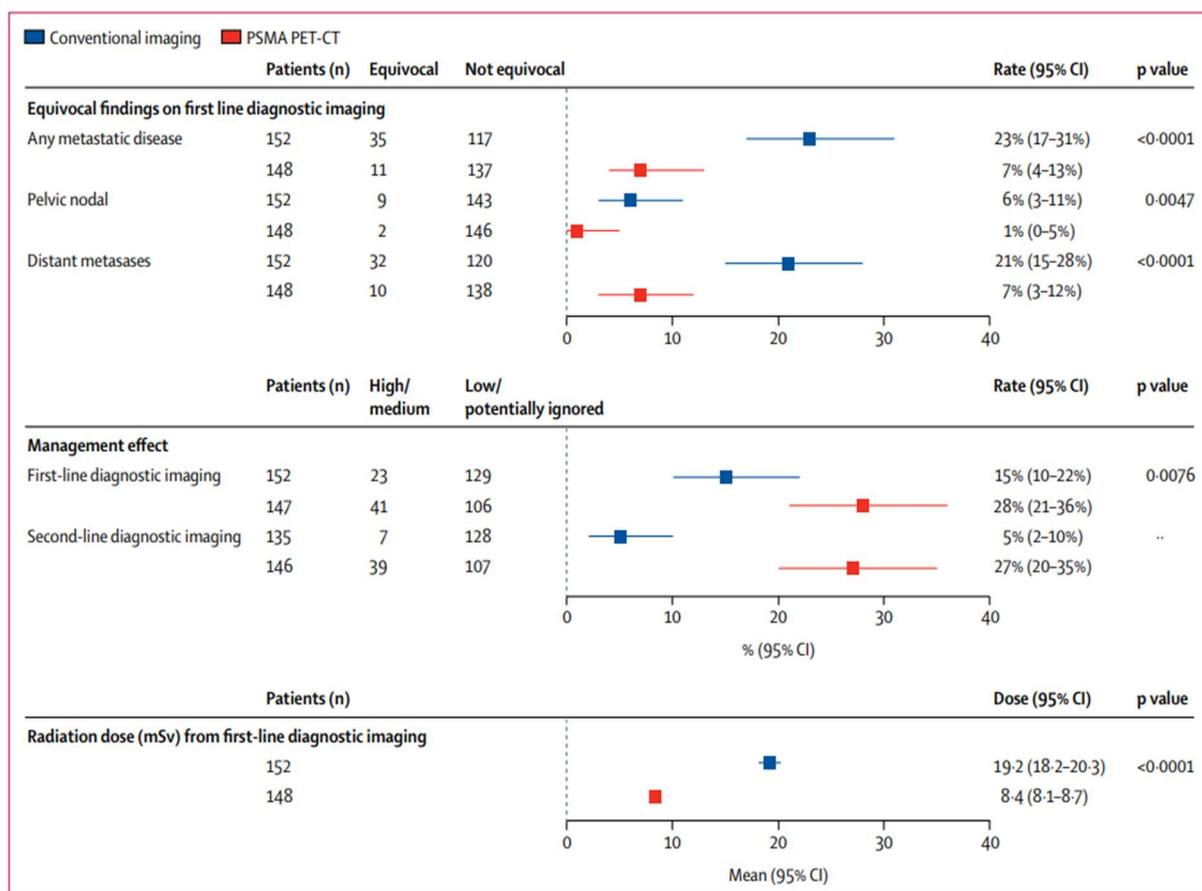


Figura 10 Reperti equivoci, effetti sul management clinico, esposizione radiante della PET PSMA comparata con imaging convenzionale (Hofman et al. 2020)

Lo studio proPSMA ha dimostrato quindi una maggior accuratezza diagnostica, se paragonato all'imaging convenzionale, quale TC addomino-pelvica e scintigrafia scheletrica, nel CaP ad alto rischio. Questa evidenza è stata corroborata da ulteriori studi retrospettivi monocentrici. Il proPSMA ha evidenziato la superiorità della PSMA PET/TC non solo sulla valutazione della malattia linfonodale pelvica, ma anche su quella della malattia a distanza, soprattutto a livello scheletrico.

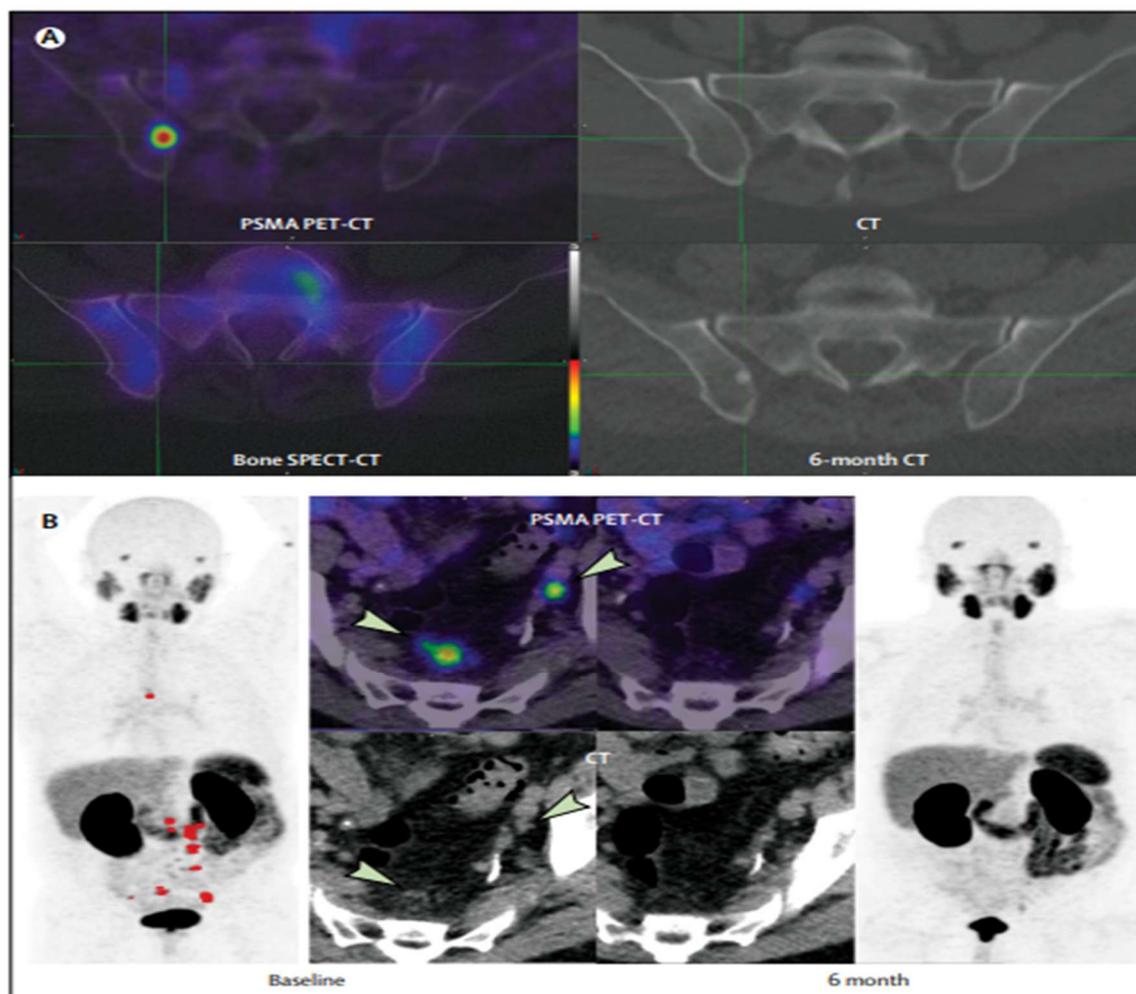


Figura 11 Immagini di due pazienti con reperto nodale negativo all'imaging convenzionale (TC) e positivo alla PSMA PET (Hofman et al. 2020)

Poichè l'high-risk CaP localizzato ha un'alta potenzialità di progressione, più del 50% di questi soggetti, indipendentemente dal trattamento primario a cui verranno sottoposti, ha un alto di rischio di sviluppare recidiva biochimica di malattia e localizzazioni a distanza con un consensuale aumento della mortalità cancro-specifica. Una possibile spiegazione di questo fenomeno potrebbe essere la scarsa capacità dell'imaging convenzionale di identificare le potenziali lesioni metastatiche ancora in fase iniziale. Per tale motivo, un miglioramento dell'accuratezza dello staging tramite la PET/TC PSMA potrebbe favorire risultati superiori della terapia locale (PR o RT) e potenzialmente migliorare la prognosi dei pazienti con CaP ad alto rischio.

La maggior accuratezza della PET/TC PSMA può essere attribuita all'alta specificità del radiotracciante, che permette di localizzare foci di malattia metastatica nodale regionale e a distanza di volume ridotto, oltre che lesioni secondarie a livello osseo in fase più precoce rispetto alla scintigrafia scheletrica. Inoltre, la superiorità diagnostica

della PET/TC PSMA si osserva anche nel fatto che il numero di reperti sospetti ma con caratteri equivoci è più basso rispetto a quelli rilevati dagli esami convenzionali. I dati e le conclusioni ricavati da questo studio suggeriscono che la PET/TC PSMA potrebbe sostituire le indagini diagnostiche e staditive convenzionali.

Nonostante tutto ciò, dal momento che il trial si è concentrato solamente sul confronto diretto tra PET/TC PSMA e imaging convenzionale e anche sulla potenziale rispettiva capacità di determinare modifiche nel management terapeutico, non si può essere ancora certi del fatto che questi effetti PET-correlati abbiano effettivamente nella gestione terapeutica un risvolto significativo sulla sopravvivenza globale e prognosi dei pazienti. Questi potrebbero essere degli endpoints da verificare in nuovi studi.

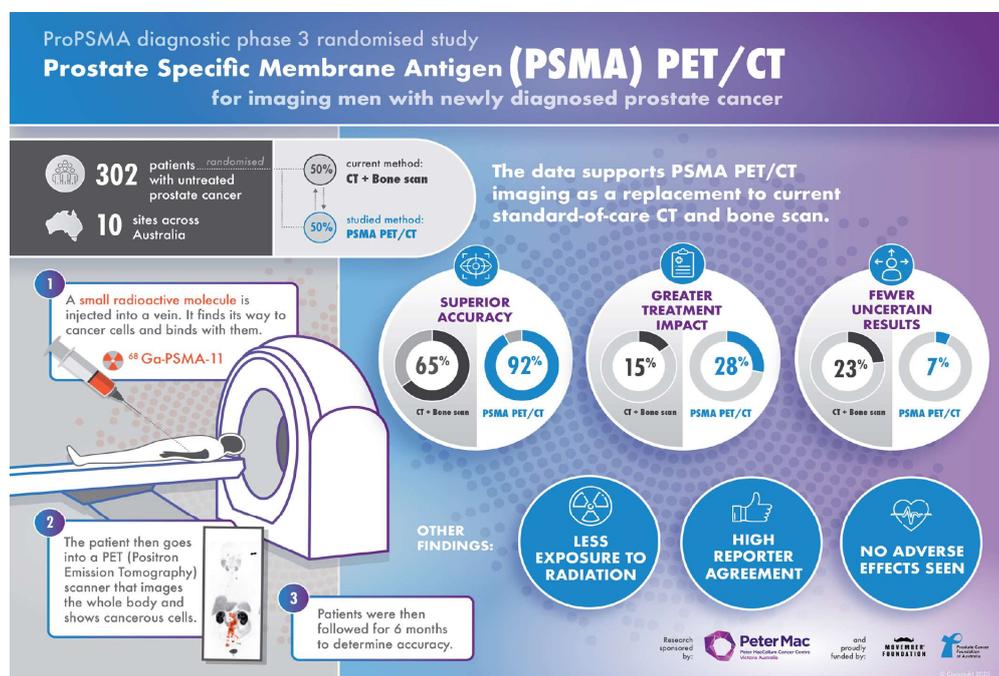


Figura 12 Dati su accuratezza, sensibilità e specificità di PET PSMA e imaging convenzionale (Hofman et al. 2020)

Per quanto riguarda, invece, il confronto PET e mpMRI sull’N-staging preoperatorio sempre nel CaP ad alto rischio, interessante è la metanalisi di Wu et al., i quali hanno confrontato l’accuratezza della ⁶⁸Ga PET/TC PSMA con la mpMRI nella stadiazione linfonodale preoperatoria del CaP ad alto rischio, servendosi sempre del dato istologico definitivo (PLND) per il confronto [77].

È stata ottenuta una sensibilità per la ⁶⁸Ga PET/TC PSMA pari a 0.65 (95% CI: 0.49–0.79) e una specificità di 0.94 (95% CI: 0.88–0.97). Parallelamente, per la mpMRI è stata calcolata una sensibilità di 0.41 (95% CI: 0.26–0.57) e una specificità di 0.92 (95% CI: 0.86–0.95). Il DOR (diagnostic odds ratio) è risultato essere 29 (95% CI: 10–

80) vs 8 (95% CI: 4–13) per la 68Ga PET/TC PSMA e per la mpMRI, rispettivamente. Inoltre, l’AUC della PET/TC PSMA è risultata maggiore di quella della mpMRI (0.92 vs 0.83). I risultati ottenuti sul confronto tra i due imaging nella rilevazione di malattia linfonodale pelvica nel CaP ad intermedio-alto rischio dimostrano una sensibilità della PET superiore rispetto a quella della MRI e una specificità sovrapponibile a quest’ultima, mentre l’AUC suggerisce una più elevata accuratezza diagnostico-stadiativa della PET. Il motivo per cui la mpMRI presenta una bassa sensibilità nella valutazione dello status linfonodale è che basa la definizione di linfonodo sospetto solamente sul parametro dimensionale (> 8-10 mm), il quale risulta poco preciso.

6.2.3 STADIAZIONE A DISTANZA E CONFRONTO CON SCINTIGRAFIA SCHELETRICA

A proposito, invece, del ruolo della 68Ga PET PSMA nella stadiazione delle metastasi a distanza da CaP, è interessante la metanalisi condotta da Corfield et al. Sono stati inclusi studi che hanno utilizzato la PET PSMA come esame di stadiazione sistemica primaria ed è stato rilevato come la PET PSMA abbia comunque un’efficienza superiore a quella dell’imaging tradizionale nella stadiazione sistemica [78].

Study	Sensitivity (per lesion)	Specificity (per lesion)	PPV (per lesion)	NPV (per lesion)
Budaus	33%	100%	100%	69%
Herlemann	84%	82%	84%	82%
Van Leeuwen	58%	100%	94%	98%
Maurer	74%	99%	95%	94%
Rahbar	92%	92%	96%	85%

Tabella 7 Dati di sensibilità, specificità, VPP, VPN degli studi considerati (Corfield et al. 2018)

Una metanalisi interessante sul confronto tra PET PSMA e scintigrafia scheletrica per la stadiazione sistemica di malattia è quella di Wang et al. Le lesioni metastatiche ossee vengono identificate prevalentemente attraverso la scintigrafia scheletrica, che, attualmente, rappresenta l’esame più utilizzato per valutare l’estensione ossea del CaP. La scintigrafia scheletrica si caratterizza per una sensibilità alta, ma una moderata specificità ed è in grado di evidenziare secondarietà a livello osseo precocemente rispetto alla TC. La PET PSMA presenta in realtà una sensibilità e una specificità maggiore della scintigrafia scheletrica, oltre a identificare le lesioni ossee prima. Altro punto a favore della PET PSMA è che può identificare metastasi non solo nel distretto

osseo, come la scintigrafia, ma anche in altri organi. Nonostante tutto ciò, non sono stati ancora prodotti risultati consistenti sulla differenza di accuratezza tra la PET PSMA e la scintigrafia scheletrica nella diagnosi delle lesioni metastatiche a livello osseo. Sono stati considerati 3 articoli per un totale di 215 pazienti, ottenendo i seguenti risultati: una sensibilità della PET PSMA pari a 0.96 (95% CI: 0.87-1.00) e una specificità di 1.00 (95% CI: 0.96-1.00), mentre per la scintigrafia è risultata una sensibilità di 0.92 (95% CI: 0.81-0.98) e una specificità di 0.96 (95% CI: 0.78-1.00), nella rilevazione delle metastasi ossee. Inoltre, l'AUC della PET PSMA è risultata essere 0.826 e quella della scintigrafia pari a 0.714. In conclusione, i risultati ottenuti evidenziano una miglior accuratezza della PET PSMA nella diagnosi delle lesioni metastatiche a livello scheletrico [79].

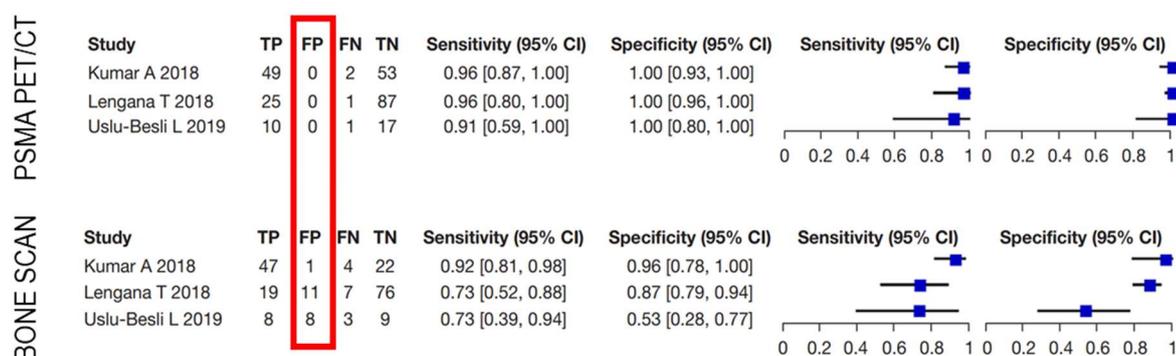


Figura 13 Confronto tra sensibilità e specificità della PET PSMA e della scintigrafia scheletrica (Wang et al. 2021)

6.3 QUESTIONI APERTE E PROSPETTIVE FUTURE DELLA PET PSMA

Uno dei problemi legati all'uso della PET PSMA è dovuta all'espressione di PSMA da parte delle cellule neoplastiche del CaP, che può essere causa di falsi negativi. Ferraro et al. sono andati a valutare una possibile correlazione tra l'espressione di PSMA da parte del tumore all'immunoistochimica (IHC) e l'accuratezza della PET PSMA nel localizzare sedi di malattia ricorrente dopo terapia chirurgica [80]. Si è notato che la percentuale di tessuto tumorale PSMA-negativo (PSMA⁰neg) ha effettivamente un'associazione significativa con la negatività della PET PSMA (OR = 2.88, $p < 0.001$)

ed inoltre è stato constatato che il VPP di avere una PET negativa aumenta proporzionalmente all'aumento dell'area PSMA-negativa di tessuto tumorale.

Un altro studio (Ruschoff et al.) ha individuato una serie di parametri che si associano ad un basso uptake di PSMA alla PET PSMA, analizzando i campioni di prostatectomie radicali all'IHC e correlandoli con i reperti della PET preoperatoria [81]. Una PSMA%neg area > 20%, un pattern di crescita infiltrativo, un ridotto volume del tumore primitivo e un ISUP grade=2 sono stati correlati ad un ridotto uptake di PSMA da parte del tessuto neoplastico e quindi alla possibilità di avere una PET PSMA negativa. Quindi l'espressione variabile di PSMA da parte del tumore può rappresentare una causa di sotto stadiazione ed i parametri sopracitati potrebbero essere considerati come nuovi biomarcatori con cui interpretare in maniera più accurata i reperti della PET PSMA.

Un'altra questione aperta sull'uso della PET PSMA è il peso prognostico della malattia extraprostatica (nodale e a distanza) non valutabile con l'imaging convenzionale, ma identificato dalla PET stessa. L'individuazione con la sola PET PSMA della malattia non localizzata può avere un certo impatto su outcomes a lungo termine clinicamente significativi, come ad esempio la mortalità cancro-specifica?

Pazienti con CaP ad alto rischio sviluppano spesso quadri metastatici, suggerendo che molti high-risk CaP si presentino già alla diagnosi con neoplasia metastatica occulta. Nonostante la PET PSMA abbia dimostrato una miglior accuratezza nell'individuazione della malattia extraprostatica in fase precoce, tuttavia rimane poco chiaro se la localizzazione di tali lesioni precoci con la sola PET PSMA vada a impattare a livello prognostico in maniera significativa. Xiang et al. hanno elaborato un nomogramma, basato sui reperti della PET PSMA, per calcolare la probabilità di trovare neoplasia non localizzata con questa indagine in soggetti che risultano essere negativi all'imaging convenzionale [82]. È stato infatti valutato se tale nomogramma potesse avere un'influenza sui "long-term endpoints", come OS, BCR, rischio di metastasi a distanza e mortalità cancro-specifica, e quindi anche una valutazione prognostica più precisa dei pazienti. Questo studio multicoorte è stato condotto su 5275 pazienti con high-risk o very high-risk CaP, cN0cM0 all'imaging convenzionale e trattati ad intento curativo con PR o RT. Il nomogramma PSMA è stato elaborato usando il livello iniziale di PSA, il Gleason Group alla biopsia, il cT e la percentuale di frustoli positivi alla biopsia. Inoltre, il livello di accuratezza di questo nomogramma è stato confrontato con altri

strumenti utili a stratificare la prognosi del CaP e il rischio di progressione (il CAPRA, il STAR-CAP, il MSKCC).

Il nomogramma elaborato sarebbe un efficace stratificatore prognostico e avrebbe un impatto clinicamente significativo per i vari endpoints studiati. L'effetto di questo nomogramma nel predire la prognosi è sovrapponibile tra i pazienti trattati con PR e quelli trattati con RT. I cut-off usati per definire il rischio di upstaging della PET PSMA ha permesso poi di dividere in quattro gruppi i pazienti. La distinzione dei soggetti in sottogruppi diversi a seconda del rischio di upstaging di malattia ha, allo stesso modo, un effetto importante nel predire la prognosi. Confrontandolo con gli altri nomogrammi, il nomogramma PSMA è risultato avere un significato prognostico superiore rispetto al CAPRA, allo STAR-CAP e al MSKCC per tutti gli endpoints, eccetto che per la mortalità cancro-specifica, per la quale l'accuratezza di stratificazione prognostica era simile a quella dello STAR-CAP.

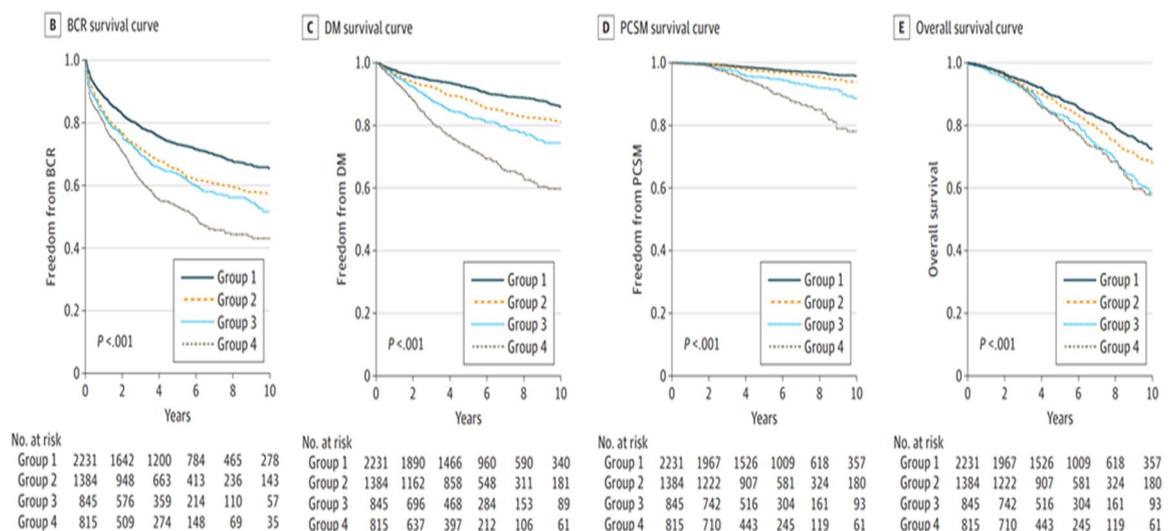


Figura 14 Curve di sopravvivenza dei diversi sottogruppi di pazienti (Xiang et al. 2021)

Dal momento che il nomogramma elaborato valuta il rischio di upstaging, tramite PET PSMA, di malattia occulta all'imaging convenzionale e poiché esso ha dimostrato essere un predittore prognostico più preciso rispetto agli altri, si può considerare la malattia extraprostatica occulta come un driver prognostico importante nei pazienti con high-risk CaP. Definita quindi la prognosi di questi pazienti attraverso il nomogramma PSMA, ci può essere anche un impatto significativo sul trattamento di questi soggetti.

Nonostante la PET PSMA sia un'indagine molto promettente a livello di accuratezza sia nel restaging che nello staging preoperatorio e anche nell'impatto clinico sulle successive decisioni terapeutiche, sono comunque necessari ulteriori studi multicentrici

e prospettici che valutino la gestione e la prognosi di pazienti con e senza metastasi prima di poter trarre conclusioni definitive sull'iter di questi pazienti nel caso in cui la diagnosi sia stata fatta con questa metodica.

7. MODALITA' DI TRATTAMENTO

7.1 VIGILE ATTESA E SORVEGLIANZA ATTIVA

Il trattamento attivo del CaP ha dimostrato benefici in termini di sopravvivenza in pazienti affetti da cancro ad intermedio e alto rischio. Il trattamento attivo dovrebbe essere indicato solo in soggetti con malattia organo-confinata e con un'aspettativa di vita superiore a 10 anni. L'età avanzata e la presenza di comorbilità sono stati associati a un minore beneficio dell'intervento chirurgico rispetto alla sorveglianza attiva in termini di aspettativa di vita e mortalità cancro-specifica. L'osservazione è quindi più efficace nei pazienti tra 65-75 anni con CaP a basso rischio. Inoltre, le comorbilità e l'età sono importanti nel predire l'aspettativa di vita nei pazienti con cancro prostatico. I pazienti affetti da plurime comorbilità e da CaP ben differenziato hanno maggior probabilità di morire per cause diverse dal CaP stesso: infatti, la mortalità per una malattia non trattata con ISUP grade 1 o 2 è del 7% a 15 anni di follow-up. Questi pazienti sono dunque candidabili a uno stretto follow-up tramite un serrato programma di sorveglianza.

Esistono due diverse strategie per gestire conservativamente questi pazienti, riducendo il rischio di over-treatment: Sorveglianza Attiva (AS) e Watchful Waiting/Vigile Attesa (WW).

La sorveglianza attiva ha lo scopo di evitare l'over-treatment nei soggetti con CaP localizzato a basso rischio che non richiedono trattamento immediato, ma che potrebbero giovare di un trattamento radicale qualora la malattia diventi potenzialmente pericolosa. I programmi di sorveglianza sono costituiti da dosaggio PSA, esame clinico, mpMRI e biopsie prostatiche ripetute [83, 84].

Per vigile attesa si intende, invece, la gestione conservativa del CaP fino allo sviluppo di progressione di malattia locale o sistemica e sintomi cancro-correlati. I pazienti in vigile attesa vengono quindi trattati solo dopo la comparsa di sintomi al fine di mantenere un'accettabile QoL. Quindi la sorveglianza attiva ha scopo curativo, mentre

la vigile attesa ha un fine palliativo ed è destinata ai soggetti con aspettativa di vita < 10 anni per evitare il sovratrattamento.

7.2 PROSTATECTOMIA RADICALE

La prostatectomia radicale (PR) rappresenta uno dei trattamenti, insieme alla radioterapia, a scopo radicale per il tumore della prostata. L'obiettivo della PR dev'essere l'eradicazione di malattia e, per quanto possibile, la preservazione della continenza e della funzione sessuale. L'intervento prevede l'asportazione della prostata insieme alla capsula e alle vescichette seminali e la realizzazione di un'anastomosi uretro-vescicale. Nel corso degli anni l'approccio chirurgico si è evoluto dall'accesso perineale e da quello retropubico con tecnica open, alle tecniche mini-invasive laparoscopiche e robot-assistite.

La tecnica robot-assistita (RARP) è ormai diventata l'approccio preferito sia per la sua mini-invasività che per i più brevi tempi di recupero post-operatori, anche se la carenza di studi comparativi tra i diversi approcci chirurgici non ha ancora permesso di stabilire quale tra chirurgia open, laparoscopica o robotica garantisca migliori risultati a lungo termine da un punto di vista oncologico e funzionale [85]. Un importante aspetto della chirurgia prostatica la tecnica nerve-sparing, il cui scopo è la preservazione dei fasci vascolo-nervosi periprostatici all'interno dei quali decorrono le fibre parasimpatiche del plesso pelvico, favorendo così la conservazione della funzionalità erettile [86]. La tecnica nerve-sparing non viene eseguita su tutti i pazienti, ma solo in casi selezionati sulla base della localizzazione e dello stadio locale del tumore.



Figura 15 Prostatectomia intrafasciale nerve-sparing

Per quanto riguarda la linfadenectomia, sebbene vi siano dei dubbi sul fatto che la linfadenectomia pelvica estesa (ePLND) possa portare a degli effettivi miglioramenti della sopravvivenza cancro-correlata, tuttavia essa viene eseguita per ottenere una più

precisa stadiazione e prognosi della patologia. La ePLND prevede l'asportazione di linfonodi iliaci esterni, linfonodi iliaci interni e linfonodi otturatori [87].

Distribuzione delle metastasi linfonodali

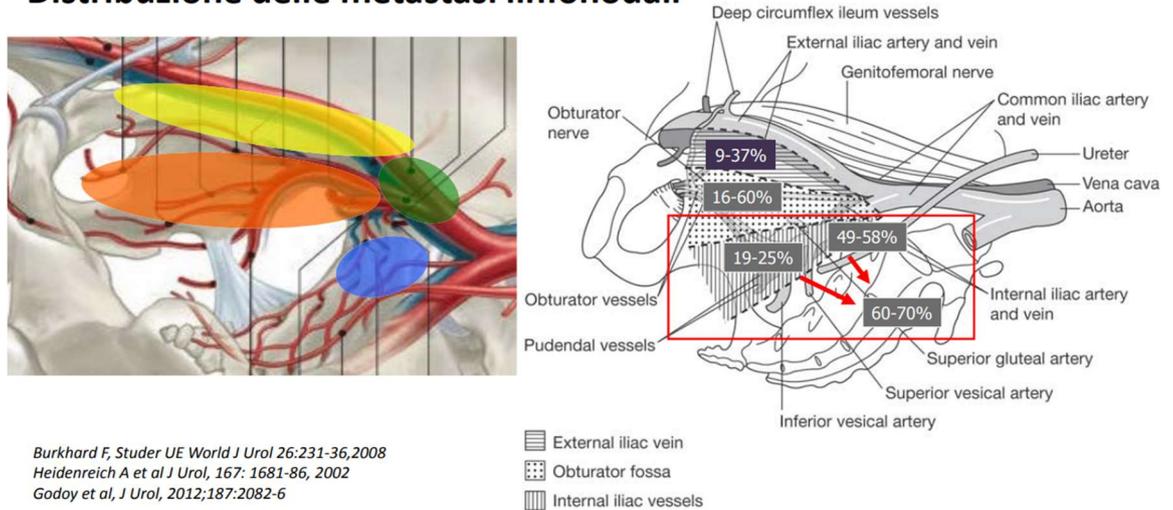


Figura 16 Distribuzione stazioni linfonodali interessate da CaP

Per ciascun paziente si calcola il rischio di interessamento linfonodale loco-regionale attraverso i nomogrammi. Un esempio è il nomogramma di Briganti, il quale presenta un cut off del 5%, oltre cui sussiste un rischio di metastasi linfonodali che giustifica una ePLND durante l'intervento di prostatectomia [88].

Le principali complicanze legate a PR, oltre il sanguinamento e la deiscenza anastomotica, sono la disfunzione erettile e la perdita della continenza urinaria. Non sussistono grosse differenze di outcome funzionale tra le tecniche mini-invasive e quella tradizionale. Un problema che si può riscontrare dopo linfoadenectomia pelvica è il linfocele, più frequente nella ePLND rispetto che nella LND limitata.

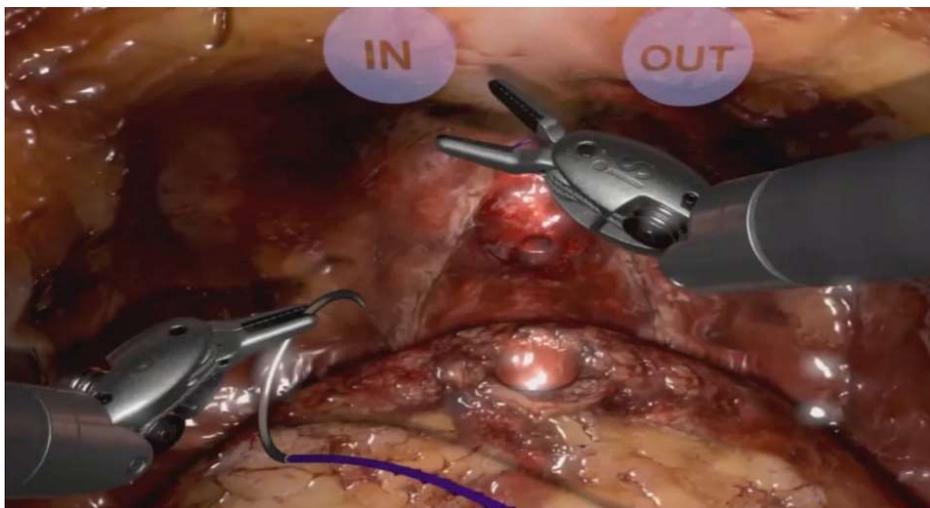


Figura 17 Preparazione per l'anastomosi cervico-uretrale dopo prostatectomia

7.3 RADIOTERAPIA

Come già sopra anticipato, la radioterapia (RT) rappresenta l'altra modalità di terapia radicale insieme a quella chirurgica. La radioterapia con fasci ad intensità modulata (IMRT) con la radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) è considerata il miglior approccio ad oggi disponibile per la radioterapia a fasci esterni (EBRT) nel trattamento del CaP. La radioterapia a fasci esterni ad intensità modulata (IMRT) utilizza un sistema che permette al fascio irradiante di adattarsi continuamente al contorno del volume dell'area target e così facendo si modula la radiazione diversificando la dose diretta verso il tumore rispetto a quella diretta verso i tessuti adiacenti sani. La IMRT guidata dalle immagini (IMRT/IGRT), in particolare, ha dimostrato avere minor tossicità acuta e tardiva a livello gastroenterico e urogenitale e un tasso di sopravvivenza comparabile a quello della 3D-CRT. In conclusione, quindi, IMRT con IGRT rappresentano lo standard di cura per il CaP [89].

Il controllo locale della malattia è un punto molto importante per il raggiungimento dell'outcome della radioterapia nel trattamento del CaP. Si è dimostrato, infatti, come il fallimento del controllo locale di malattia dovuto a un'insufficiente dose totale sia un fattore prognostico per morte cancro-correlata [90]. Diversi trials hanno dimostrato che l'aumento della dose radiante (74-80 Gy) ha un impatto significativo sul rischio di recidiva di malattia biochimica a 10 anni e sul rischio di mortalità cancro-specifica. In particolar modo, il miglior beneficio in termini di overall survival si è osservato nei soggetti affetti da CaP a rischio intermedio e alto [91].

Un'altra modalità attraverso cui irradiare il tessuto neoplastico, in caso di malattia localizzata, è la radioterapia ipofrazionata, la quale sfrutta le differenze nella capacità di riparazione tra DNA delle cellule sane e tumorali; infatti, le cellule a lenta proliferazione, come quelle del tumore prostatico, sono molto sensibili ad un aumento della dose per "frazione". Nel CaP, che ha un basso tasso proliferativo, la radioterapia ipofrazionata potrebbe rivelarsi quindi più efficace rispetto al frazionamento convenzionale. Inoltre, vi è una certa evidenza che l'ipofrazionamento erogato attraverso tecniche 3D-CRT/IMRT convenzionali abbia un buon profilo di sicurezza [92].

Un'ulteriore tecnica di irradiazione è l'ultra-ipofrazionamento, che può essere applicato ad una tecnica IGRT o a una radioterapia stereotassica (SBRT), la quale offre un controllo biochimico appropriato e con un basso rate di tossicità. Il controllo biochimico

a breve termine ottenuto tramite l'ultra-ipo frazionamento è comparabile al frazionamento convenzionale [93].

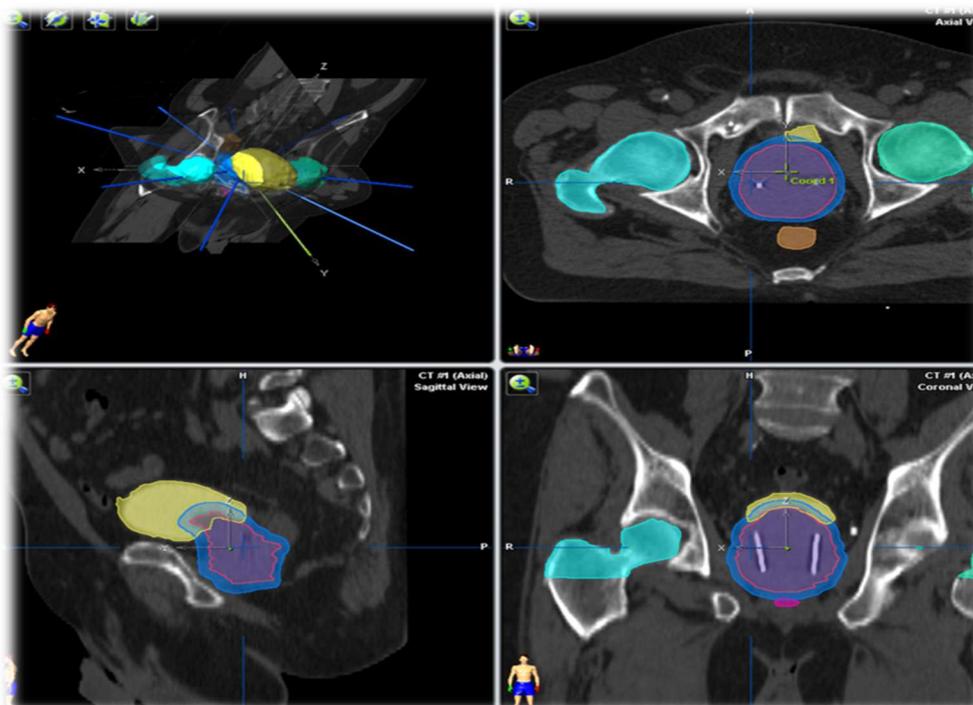


Figura 18 Esempio di radioterapia guidata dalle immagini

Un importante uso della radioterapia è quello in combinazione con la terapia di deprivazione androgenica (ADT), basata sui farmaci LHRH-analoghi. Tale combinazione si è dimostrata superiore rispetto alla sola radioterapia seguita da ADT al momento della recidiva. Le forme in cui è maggiormente suggerita la terapia di combinazione sono quelle a rischio intermedio e ad alto rischio. Inoltre, sebbene sia stato dimostrato che la combinazione RT+ADT sia associata a una PFS maggiore nel setting adiuvante rispetto a quello neoadiuvante, entrambe le opzioni restano comunque valide nei pazienti che necessitano di terapia di combinazione [94].

7.3.1 BRACHITERAPIA

La brachiterapia rappresenta una modalità di trattamento radiante relativamente recente e sta acquisendo importanza soprattutto nell'ambito del CaP. Ne esistono due tipologie: a basse o ad alte dosi.

La brachiterapia a basse dosi (LDR) si basa sull'uso di semi radioattivi impiantati permanentemente nella prostata. C'è una diretta correlazione tra la dose impiantata e il controllo dei valori di PSA. La brachiterapia ad alto dosaggio (HDR), invece, si basa su una fonte radioattiva introdotta temporaneamente nella prostata. Sia la LDR che la HDR

possono essere utilizzate in combinazione con la radioterapia a fasci esterni (EBRT) e, in particolare, il trattamento combinato si è notato essere superiore rispetto alla sola brachiterapia HDR per quel che riguarda la sopravvivenza libera da recidiva biochimica. Inoltre, un notevole vantaggio della brachiterapia rispetto all'EBRT è rappresentato dalla ridotta tossicità [95, 96].

7.4 TERAPIA ORMONALE

Poiché il CaP ha la caratteristica di essere un tumore ormono-dipendente dagli androgeni, la deprivazione androgenica rappresenta una valida opzione terapeutica e può essere ottenuta sopprimendo la produzione di androgeni testicolari oppure inibendo l'azione degli androgeni a livello recettoriale periferico. Un soggetto è considerato castrato quando il livello di testosterone circolante è < 50 ng/dL, anche se il livello più appropriato dovrebbe essere < 20 ng/dL.

7.4.1 AGONISTI E ANTAGONISTI DELL'ORMONE DI RILASCIO DELLE GONADOTROPINE

I farmaci LHRH agonisti a lunga durata d'azione rappresentano la principale terapia di deprivazione androgenica. La prima somministrazione induce un aumento transitorio di LH e FSH con conseguente aumento della produzione di testosterone. Questo fenomeno, denominato "flare-up", dura circa una settimana e può determinare alcuni effetti come dolore osseo, ritenzione urinaria acuta o uno stato di ipercoagulabilità. Per ridurre gli effetti del flare-up clinico si può associare all'LHRH analogo un antiandrogeno per circa quattro settimane e poi interromperlo. La terapia con LHRH-agonisti favorisce una down-regolazione dei recettori dell'LHRH andando a ridurre la secrezione di LH ed FSH e quindi la produzione di testosterone testicolare, arrivando ad ottenere un effetto dopo 2-4 settimane di terapia.

Al contrario, gli LHRH antagonisti si legano direttamente ai recettori dell'LHRH e portano ad una rapida riduzione dei livelli di LH ed FSH senza causare l'effetto "flare-up". In questo caso, la castrazione viene raggiunta di solito dopo circa tre giorni [97].

7.4.2 ANTIANDROGENI

Sono farmaci che competono con gli ormoni androgeni a livello recettoriale e sono suddivisi in steroidei (es. ciproterone acetato) e non steroidei (es. bicalutamide), i cui effetti avversi più comuni sono la ginecomastia, tossicità cardiovascolare ed epatotossicità. All'interno della classe degli antiandrogeni, la bicalutamide rappresenta

uno dei composti più utilizzati in associazione agli LHRH agonisti e quello col miglior profilo di tollerabilità [98, 99].

7.4.3 NUOVI FARMACI

Uno dei maggiori problemi correlati alla terapia ormonale è il rischio che il CaP sviluppi resistenza alla castrazione (CRPC). Tra le molecole sviluppate per far fronte a questo fenomeno c'è l'abiraterone acetato, che è un inibitore selettivo ed irreversibile del CYP17: bloccando il CYP17, infatti, riduce i livelli di testosterone intracellulari e sopprime la sua sintesi a livello surrenalico e nelle cellule neoplastiche. Tra gli altri composti usati per trattare la CRPC vi sono anche i nuovi antiandrogeni non steroidei: apalutamide, darolutamide ed enzalutamide, caratterizzati da una più elevata affinità per il AR rispetto alla bicalutamide. Mentre i precedenti antiandrogeni non-steroidi si comportano più come degli agonisti parziali, quelli più recenti bloccano completamente il trasferimento del AR a livello del nucleo.

7.5 ALTRI TRATTAMENTI

Recentemente sono emerse altre possibili soluzioni terapeutiche in pazienti con CaP clinicamente localizzato. Una di queste è la crioterapia, una tecnica di congelamento in grado di indurre morte cellulare, usata sia come terapia primaria che di salvataggio. Altra possibilità è la HIFU (High Intensity Focused Ultrasound), che consiste in ultrasuoni ad alta intensità emessi da un trasduttore a livello del tessuto bersaglio. L'obiettivo della tecnica HIFU è riscaldare la lesione maligna fino a causarne la necrosi. Questi trattamenti focali hanno lo scopo di ablate selettivamente i foci tumorali intraprostatici risparmiando i fasci neurovascolari, lo sfintere urinario e l'uretra [100].

8. TRATTAMENTO DEL CaP PER STADI DI MALATTIA

La terapia del CaP è tipicamente multimodale e varia significativamente a seconda dello stadio di malattia.

8.1 TRATTAMENTO MALATTIA A BASSO RISCHIO

Il problema principale per i soggetti con CaP a basso rischio è l'over-treatment, motivo per cui la sorveglianza attiva dovrebbe essere presa in considerazione in tutti questi pazienti. La sorveglianza attiva viene presa in considerazione in caso di tumore con le seguenti caratteristiche: ISUP grade 1, stadio cT1c o cT2a, PSA < 10 ng/mL e PSA

density < 0,15 ng/ mL/cc. Anche i CaP con ISUP grade 2, PSA < 10 ng/mL, stadio < cT2a e basso numero di prelievi positivi sono potenzialmente candidabili a sorveglianza attiva, con rebiopsia mandatoria per valutare più accuratamente il paziente [101]. Per includere un paziente nel programma è inoltre necessario eseguire una mpMRI prima della biopsia di conferma ed effettuare prelievi mirati e sistematici (max 12 prelievi) per valutare accuratamente un eventuale upgrading del tumore [101].

Il follow-up durante sorveglianza attiva si basa sull'esecuzione di DRE (almeno una volta all'anno), dosaggio PSA (almeno una volta ogni sei mesi) e ripetizione della biopsia.

Per quanto riguarda invece il ruolo della mpMRI nel follow up non si è osservata un'associazione significativa tra progressione alla mpMRI e upgrade patologico. Sembra quindi che, nel CaP in sorveglianza attiva, alle mpMRI seriate la progressione radiologica non sia predittiva di upgrading [102].

La rebiopsia dovrebbe essere eseguita in caso di cambiamenti radiologici della lesione (aumento del punteggio PI-RADS o del volume), progressione alla DRE o aumento del PSA.

I pazienti dovrebbero rimanere in sorveglianza attiva finché abbiano un'aspettativa di vita > 10 anni e la malattia rimanga indolente. Un aumento del solo PSA è un indicatore poco preciso per determinare un cambio di gestione terapeutica, e ciò a causa della bassa correlazione con il grado di progressione. Un aumento del PSA dovrebbe portare a ripetere la mpMRI e un'eventuale progressione radiologica dovrebbe essere seguita da conferma biotica prima di iniziare un trattamento attivo.

Nonostante tutto ciò, anche se la sorveglianza attiva è considerata come una prima linea di gestione del CaP a basso rischio, la prostatectomia senza linfoadenectomia o la radioterapia possono essere considerate delle valide alternative nei pazienti fit e che comprendano rischi e benefici degli stessi.

8.2 TRATTAMENTO MALATTIA A RISCHIO INTERMEDIO

Il trattamento di prima linea è la prostatectomia radicale (PR) nei soggetti con CaP a rischio intermedio e aspettativa di vita > 10 anni. Il rischio di avere linfonodi positivi nel CaP a rischio intermedio è tra 3,7-20,1% e, sulla base di questi dati, una linfoadenectomia pelvica estesa dovrebbe essere eseguita in caso di malattia con rischio

stimato di pN+ > 5% ai nomogrammi. In tutti gli altri casi, la linfadenectomia può essere omessa [103, 104].

Per quel che riguarda invece la radioterapia, alternativa alla chirurgia, in pazienti candidabili al blocco ormonale androgenico con ADT può essere somministrata una radioterapia ad intensità modulata (IMRT) in combinazione con terapia ormonale per 4-6 mesi. Invece per quei pazienti non eleggibili per ADT per motivi di comorbidità o di scelta personale, si propone la IMRT o una combinazione di IMRT e brachiterapia. In casi selezionati può anche essere utilizzata la brachiterapia in monoterapia in uomini con tumore di ISUP grade 2, che non abbiano subito precedentemente TURP [105].

8.3 TRATTAMENTO DELLA MALATTIA LOCALIZZATA AD ALTO RISCHIO

Il CaP ad alto rischio presenta una maggior probabilità di aumento del PSA, progressione metastatica di malattia, morte cancro-correlata e necessità di terapie secondarie, motivo per cui spesso il trattamento dell'high-risk CaP è multimodale.

Una prima possibilità è la prostatectomia radicale e la ePLND dovrebbe essere eseguita in tutti i casi di CaP ad alto rischio. L'approccio multimodale è risultato essere efficace, dimostrando tassi di sopravvivenza cancro-specifica (CSS) a 15 anni superiori al 60-70% dopo RP + ADT e/o RT adiuvante o di salvataggio in tumori con ISUP grade 4/5 o PSA > 20 ng/mL. Al contrario, i CaP con positività dei linfonodi pelvici (pN1) presentano tassi di CSS e OS a 15 anni significativamente più bassi (45% e 42% rispettivamente) ed in questo gruppo di pazienti, data la sua eterogeneità, l'approccio terapeutico deve essere adattato in base ai fattori di rischio individuali [106, 107].

In caso si decida di procedere con trattamento radioterapico in alternativa a quello chirurgico, nel CaP localizzato ad alto rischio si dovrebbe utilizzare IMRT combinata ad ADT a lungo termine; infatti, l'ADT di lunga durata (2-3 anni) in questo contesto ha un miglior impatto prognostico rispetto a quella di breve durata [108].

Un concetto importante è che nei soggetti cN0 non è indicata l'irradiazione pelvica profilattica, poiché non ha dimostrato alcun beneficio [109]. Nella malattia ad alto rischio, così come in quella a rischio intermedio, si può proporre eventualmente una combinazione di radioterapia a fasci esterni (EBRT) con brachiterapia e ADT. È stato dimostrato, infatti, come nei pazienti sottoposti anche al carico di brachiterapia la sopravvivenza libera da progressione biochimica a 5 anni sia aumentata. Infine, ci sono

casi in cui si può proporre solo l'ADT: ad esempio, in pazienti che non sono in grado di tollerare un trattamento locale o con PSA > 50 ng/mL o un tumore scarsamente differenziato [110].

8.4 TRATTAMENTO DELLA MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA

Sebbene ad oggi non vi sia accordo su quale sia il trattamento più indicato, tuttavia il miglior risultato si potrebbe ottenere attraverso un trattamento locale combinato con uno sistemico, verificando prima che il paziente sia abbastanza fit.

Come nella malattia ad alto rischio localizzata, anche in questo caso la chirurgia resta una valida opzione, purchè inserita in un contesto terapeutico multimodale. In caso di CaP localmente avanzato, alcuni studi mostrano tassi di CSS superiori all'87% e di OS del 65% a 10 anni. La PR, in questo caso, presuppone assenza di coinvolgimento linfonodale (cN0) e, inoltre, il trattamento chirurgico comprende anche la ePLND [111].

A proposito della radioterapia, invece, si è evidenziato che l'uso aggiuntivo della ADT a lungo termine in combinazione con il trattamento radioterapico (IMRT) determina tassi di sopravvivenza più elevati rispetto alla sola ADT o radioterapia [112].

Come già riportato, in caso di CaP localmente avanzato, la PET/TC PSMA preoperatoria può rivestire un ruolo decisivo, rilevando eventuali metastasi linfonodali, a fronte di un imaging convenzionale con TC o mpMRI negativo. A conferma di ciò, un trial clinico ha indicato che la PET/TC PSMA favorisce un aumento dell'accuratezza del 32% rispetto all'imaging convenzionale per il rilevamento di metastasi linfonodali loco-regionali [76].

La gestione terapeutica del CaP cN1 si basa prevalentemente su ADT a lungo termine, in combinazione a terapie locali. Infatti, in caso di malattia cN1M0 si è osservato un vantaggio sia nella CSS che nell'OS dopo il trattamento locale (RT o PR) in aggiunta all'ADT rispetto alla sola ADT [113]. Come nella malattia localizzata ad alto rischio, anche in quella localmente avanzata inadatta alla chirurgia o alla radioterapia è possibile offrire ADT in monoterapia in pazienti con PSA > 50 ng/mL o tumore scarsamente differenziato e sintomatico.

8.5 TRATTAMENTO ADIUVANTE DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE

Il trattamento adiuvante dopo terapia iniziale ha lo scopo di ridurre il rischio di recidiva. I principali fattori di rischio per recidiva sono legati allo stadio pT e pN e all'ISUP grade. Infatti, pazienti con ISUP grade > 2 con estensione extraprostatica (pT3a) ed in particolare anche con infiltrazione delle vescichette seminali (pT3b) e R1 sono ad alto rischio di progressione di malattia. Oltre allo stadio pT, anche il numero di linfonodi coinvolti e la densità linfonodale (cut off = 20%) sono importanti predittori e fattori di rischio di recidiva precoce dopo prostatectomia in caso di malattia pN1.

Tra le opzioni di terapia adiuvante viene considerata la radioterapia esterna postoperatoria immediata (ART) in pazienti pN0. La RT postoperatoria immediata è risultata essere vantaggiosa in pazienti high-risk, rispetto alla sola osservazione [114].

Alcuni studi hanno confrontato la RT di salvataggio (SRT) con quella adiuvante (ART). Per ART si intende una radioterapia postoperatoria fatta in pazienti high-risk ed entro 6 mesi con PSA indosabile. La SRT, invece, viene considerata quando si ha un PSA che è persistentemente elevato o va in rialzo dopo prostatectomia e, in presenza di fattori prognostici negativi, può essere fatta in combinazione con ormonoterapia. Uno studio su due coorti di pazienti pT3 e/o R1 ha riscontrato che, rispetto all'SRT fatta con PSA dosabile, l'ART somministrata quando il PSA era indosabile (< 0,1 ng/mL) ha portato a un miglioramento dei vari endpoint: BCR, sopravvivenza libera da metastasi e OS [115, 116].

I pazienti con basso rischio di progressione biochimica dopo prostatectomia dovrebbero essere sottoposti a stretto follow up con dosaggio del PSA e la SRT dovrebbe iniziare non appena si abbia un rialzo del PSA stesso. La radioterapia adiuvante rimane comunque un'opzione di trattamento suggerita in pazienti selezionati con almeno due delle tre caratteristiche di alto rischio (pT3/R1/ ISUP > 3).

Per quel che riguarda la chemioterapia adiuvante, l'ablazione androgenica nei pazienti pN1 ha dimostrato di migliorare significativamente sia la CSS che la OS. In caso di malattia pN1 si è osservato un aumento della sopravvivenza con la combinazione di RT ed ADT adiuvanti, rispetto all'osservazione e alla sola ADT. In particolare, tale beneficio si è visto per i CaP con caratteristiche di alto rischio (ISUP grade 2-5, R1 o pT3-T4) e 3-4 linfonodi positivi. Nonostante ciò, non è sempre detto che pazienti pN1 necessitino di una terapia adiuvante: questo dipende dalle caratteristiche del tumore e dal carico di malattia linfonodale. Ad esempio, un'analisi su pazienti con 1-2 linfonodi

positivi ha mostrato che il 37% è rimasto libero da metastasi senza la necessità di cure di salvataggio [117].

Riguardo la gestione dei CaP con pN1, si può concludere in generale che, sulla base del carico di malattia linfonodale, si possa offrire un'ADT adiuvante o una combinazione di ADT e RT oppure solamente osservazione a pazienti con < 2 linfonodi positivi e PSA < 0.1 ng/mL.

8.5.1 PERSISTENZA DEL PSA DOPO PROSTATECTOMIA

Il beneficio della radioterapia di salvataggio (SRT) nei pazienti con PSA persistentemente elevato è poco chiaro, tuttavia, comparando i risultati dei pazienti con persistenza del PSA sottoposti a SRT rispetto a coloro che non l'hanno ricevuta, è evidente come la sopravvivenza globale e quella cancro-specifica sia superiore negli uomini che han fatto SRT e quindi porti ad un beneficio. Inoltre, l'eventuale aggiunta alla SRT dell'ormonoterapia può migliorare la PFS di questi soggetti con PSA persistente [52, 53].

9. GESTIONE DELLA RECIDIVA DEL SOLO PSA DOPO TRATTAMENTO AD INTENTO CURATIVO

Una quota significativa di pazienti sottoposti a PR o a RT presenta poi un rialzo del PSA. Gli obiettivi del trattamento della recidiva del solo PSA sono ridurre il rischio di progressione metastatica ed evitare un over-treatment. Per definire rilevante una recidiva di PSA bisogna considerare anche il trattamento primario: dopo PR, si considera PSA > 0,4 ng/ml la soglia che predice meglio ulteriori metastasi, mentre dopo RT un aumento di PSA ≥ 2 ng/mL. Avere una BCR (recidiva biochimica) rappresenta un rischio per lo sviluppo di metastasi a distanza e per una maggior mortalità globale e cancro-specifica, anche se l'impatto della BCR sulla mortalità è molto variabile [59, 60].

Nei pazienti con BCR dopo PR i fattori prognostici più significativi sono alto pT, alto ISUP grade, R1, PSA doubling time breve, corto intervallo alla comparsa della BCR e, similmente, in caso di BCR dopo RT i fattori prognostici sono alto cT, alto ISUP grade, breve intervallo alla comparsa della BCR, alto PSA iniziale [118].

Per stratificare il rischio dei pazienti di sviluppare BCR, questi sono suddivisi in “EAU basso rischio di BCR” (PSA-DT > 1 anno e ISUP < 4 per la RP; intervallo dalla recidiva biochimica > 18 mesi e ISUP grade < 4 alla biopsia per la RT) o “EAU alto rischio di BCR” (PSA-DT < 1 anno o ISUP grade 4-5 per PR, intervallo alla ripresa biochimica < 18 mesi o ISUP 4-5 alla biopsia per RT) [61].

9.1 GESTIONE RECIDIVA LOCALE DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE

La mpMRI potrebbe avere un ruolo nell'identificazione di recidive locali nella loggia prostatica, ma la sensibilità dell'esame non è elevata per valori di PSA < 0.5 ng/mL. La sua detection rate in pazienti con BCR dopo PR aumenta proporzionalmente all'aumento di PSA [119]. La PET/TC PSMA ha inoltre mostrato che una parte considerevole delle recidive post-chirurgia si trovano al di fuori della loggia prostatica anche con bassi livelli di PSA.

9.2 GESTIONE RECIDIVA LOCALE DOPO RADIOTERAPIA

In questo caso è richiesta la biopsia dopo il trattamento radioterapico, poichè, data la morbilità delle opzioni terapeutiche di salvataggio locale, è necessario avere una diagnosi istologica di recidiva locale prima di trattare il paziente, a differenza del caso di recidiva locale dopo RP, dove la prova istologica non è richiesta poiché la sensibilità delle biopsie sull'anastomosi è bassa. La mpMRI può essere utile sia per il targeting della biopsia, sia per guidare il trattamento di salvataggio locale [120, 121]. Oltre alla mpMRI, anche la PET/TC PSMA può avere un certo ruolo nel localizzare le recidive locali dopo RT.

9.3 TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE DEL SOLO PSA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE

Ai pazienti con recidiva del PSA dopo trattamento chirurgico per CaP cN0 cM0 può essere offerta una radioterapia di salvataggio (SRT), che può portare fino a un 75% di riduzione del rischio di progressione sistemica, con un impatto favorevole sia sulla sopravvivenza globale che sulla mortalità cancro-specifica [122].

Al momento della recidiva biochimica hanno dimostrato avere valore prognostico i valori di PSA e il PSA doubling-time: pazienti con PSA-DT < 1 anno gioverebbero di più di una SRT, mentre a coloro che hanno PSA-DT > 1 anno si potrebbe offrire una

strategia di attenta osservazione, in virtù del basso rischio di progressione. La SRT dovrebbe essere iniziata al cut-off di PSA=0,4 ng/mL e in caso di rialzo rapido del PSA dopo l'intervento [118]. Ulteriori evidenze suggeriscono che, combinando la SRT con la terapia di deprivazione androgenica si osserva un beneficio su diversi outcomes di sopravvivenza: la valutazione di un'eventuale terapia combinata va fatta basandosi sui caratteri individuali e sul PSA di ogni paziente [123].

La PET/TC PSMA, oltre a fornire una miglior accuratezza nel restaging, può essere utile per stratificare i pazienti in un gruppo ad elevata risposta (PET negativa o recidiva confinata alla fossa prostatica) ed un gruppo a risposta ridotta (positività linfonodale o a distanza) alla radioterapia di salvataggio [124].

Come già riportato, la PET/TC PSMA viene anche impiegata per definire il carico di metastasi in pazienti con recidiva biochimica e ricopre quindi un ruolo nel definire la gestione terapeutica di questa. La terapia metastasi-diretta (MDT) consisterebbe nella linfoadenectomia di salvataggio oppure nella radioterapia stereotassica [73].

Confrontando la radioterapia adiuvante (ART) con quella di salvataggio (SRT), viene suggerito che, dopo chirurgia, la maggior parte dei pazienti non necessita di ART. In un'analisi su pazienti con CaP pT3 e/o R1 si è visto che SRT e ART offrono outcomes sovrapponibili per eventi free-survival, anche se la RT adiuvante è raccomandata per quei pazienti con caratteristiche di alto rischio (pT3, R1, ISUP grade > 3) [125].

Nei soggetti in cui non si riesce a controllare la recidiva del PSA con la radioterapia le opzioni sono costituite da ormonoterapia o una serie di procedure locali di salvataggio, tra cui la prostatectomia radicale di salvataggio (SRP), radioterapia stereotassica e brachiterapia. In termini di sopravvivenza libera da recidiva, non sono state riscontrate differenze significative tra queste modalità di trattamento [126].

Per quanto riguarda, invece, la somministrazione di ormonoterapia in pazienti con recidiva dopo terapia ad intento curativo, essa non è indicata di norma. Infatti, per i pazienti più anziani e quelli con comorbidità, gli effetti collaterali del blocco androgenico possono addirittura ridurre l'aspettativa di vita. L'ormonoterapia precoce deve essere riservata ai soggetti a più alto rischio di progressione di malattia e con aspettativa di vita > 10 anni.

PARTE SPERIMENTALE

INTRODUZIONE E OBIETTIVI

La quota prevalente di pazienti con CaP presenta malattia localizzata alla diagnosi, per la quale la prostatectomia radicale robotica (RARP) o la radioterapia (RT) rappresentano i trattamenti gold-standard. Tuttavia, esiste una parte non trascurabile di CaP caratterizzati da estensione extraprostatica, con localizzazioni linfonodali e sistemiche, già alla diagnosi [1]. Per questo motivo un'adeguata stadiazione locale e sistemica è importante per decidere quale sia la miglior strategia terapeutica. La risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI) della prostata rappresenta l'indagine di scelta nella gran parte dei pazienti per quanto riguarda lo staging locale (cT) di malattia [34], mostrando inoltre un'accuratezza di poco superiore alla TC nel valutare l'estensione linfonodale del tumore. L'imaging convenzionale (TC addomino-pelvica con mezzo di contrasto) presenta una bassa sensibilità (inferiore al 40%) nell'identificare le sedi di malattia nodale ab initio e ciò potrebbe favorire un'inappropriata scelta terapeutica per il paziente [38, 39].

Per queste ragioni, è importante considerare l'uso di altre modalità di imaging al fine di migliorare l'accuratezza dello staging sistemico preoperatorio.

In questo scenario, la PET PSMA permette una stadiazione preoperatoria sui linfonodi loco-regionali più accurata rispetto alle indagini convenzionali, modificando di fatto anche l'iter di trattamento. Si tratta di un esame di medicina nucleare, il quale sfrutta la PSMA (Prostate-specific membrane antigen): quest'ultima è una glicoproteina di superficie che è iperespressa sulle cellule del carcinoma prostatico e, venendo radiomarcata, permette di effettuare un imaging total-body tramite metodica PET/TC per studiare la presenza di malattia a livello intraprostatico ed extraprostatico.

La PET PSMA può essere impiegata, in particolare, nel CaP ad alto rischio caratterizzato da almeno uno tra i seguenti: PSA > 20 ng/mL, ISUP (International Society of Urological Pathology) grade group 4-5, stadio > o = cT3.

Lo studio più autorevole sull'argomento è il proPSMA di Hofman [76], il quale ha valutato l'accuratezza della PET/TC PSMA nella stadiazione linfonodale pre-trattamento in 302 pazienti con CaP ad alto rischio, evidenziando come la PET PSMA abbia un'accuratezza globale superiore del 27% (92% vs 65%; $p < 0.0001$) e sensibilità (85% vs 38%) e specificità (98% vs 91%) maggiori rispetto alle metodiche

convenzionali. Anche nell'analisi del sottogruppo di pazienti con metastasi linfonodali pelviche, comunque, la PET/TC PSMA ha mostrato una accuratezza nettamente più alta nella rilevazione del coinvolgimento nodale rispetto alle altre indagini (91% vs 59%). Oltre a ciò, il proPSMA ha mostrato come l'imaging convenzionale presenti reperti con caratteri equivoci più spesso rispetto alla PET/TC PSMA (23% vs 7%) e, soprattutto, come quest'ultima sia in grado di determinare più frequentemente una modifica nella gestione terapeutica del CaP ad alto rischio. Al contrario, il ruolo della PET/TC PSMA nello studio della malattia nodale pelvica e il confronto con l'imaging convenzionale nel CaP a rischio intermedio, identificato da almeno uno tra PSA 10-20 ng/mL o GS 7 con ISUP grade group 2/3 o cT2b, è ancora poco chiaro e oggetto di ricerca, poiché la malattia a intermedio rischio rappresenta la quota di CaP più frequentemente diagnosticata e comprende, all'interno dello stesso gruppo, pazienti con probabilità di secondarismi linfonodali differenti. Motivo per cui nei pazienti con malattia a rischio intermedio spesso il clinico si serve dei nomogrammi (Briganti 2012, Briganti 2018). Questi ultimi sono strumenti che, combinando vari elementi, tra cui PSA, % frustoli positivi alla biopsia, cT, permettono di calcolare in modo più preciso la probabilità pre-test di infiltrazione linfonodale pelvica.

Nello specifico, questo studio si pone quindi come obiettivo primario quello di valutare l'accuratezza globale della PET PSMA nello staging preoperatorio dei linfonodi pelvici, usando come riferimento l'esame istologico dei linfonodi asportati in corso di prostatectomia radicale robotica + linfoadenectomia (RARP + LND), nel CaP ad intermedio e ad alto rischio.

Inoltre, dato il largo utilizzo della mpMRI come imaging di scelta, secondo le Linee Guida, nella stadiazione locale del CaP alla diagnosi, come obiettivo secondario si è deciso di confrontare l'accuratezza preoperatoria della PET PSMA e della mpMRI nell'identificazione di eventuali linfonodi regionali patologici, utilizzando sempre l'istologico come esame di riferimento.

MATERIALI E METODI

Questo è uno studio prospettico monocentrico condotto su tutti i pazienti con diagnosi biotica di CaP ad intermedio e alto rischio, sottoposti a PET PSMA e successivo intervento di prostatectomia radicale robot-assistita + linfoadenectomia, presso la Clinica Urologica del Policlinico San Martino di Genova da Marzo 2021 ad Aprile 2022.

Di ciascun paziente sono stati raccolti i dati preoperatori, post-operatori, demografici e patologici.

Il valore di PSA, l'ISUP grade e lo stadio cT hanno permesso di determinare la classe di rischio del CaP di ogni paziente, secondo l'EAU Risk Groups 2021. Il CaP a intermedio rischio è definito tramite PSA 10-20 ng/mL o GS=7 (ISUP grade 2/3) o stadio cT2b, le forme ad alto rischio si caratterizzano, invece, per PSA > 20 ng/mL o GS>7 (ISUP grade 4/5) o stadio cT2c ed infine il CaP localmente avanzato presenta stadio cT3-4, ovvero infiltrazione della capsula, delle vescichette seminali o delle strutture adiacenti.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a staging sistemico preoperatorio, secondo protocollo approvato dal Comitato Etico, con PET PSMA, della quale sono stati riportati il numero, la localizzazione, il SUVmax della lesione primitiva e di quelle extraprostatiche. Tra i reperti della PET PSMA sono state considerate le stazioni linfonodali pelviche specifiche (iliache esterne, iliache interne, otturatorie, iliache comuni, presacrali) in cui l'imaging ha rilevato possibile presenza di malattia, in base all'indice di captazione del radiotracciante.

La maggior parte dei pazienti inclusi nello studio è stata sottoposta anche a mpMRI, data la sua importanza nello staging locale (cT) del CaP. Per la mpMRI sono stati indicati il numero delle lesioni, la classe PI RADS, la dimensione della lesione sospetta, il lobo di localizzazione e la sede precisa secondo il PI RADS v2.1 Sector Map, l'eventuale interessamento di capsula, vescichette seminali ed eventuali linfonodi sospetti.

Ciascun paziente, dopo esser stato stadiato, è stato sottoposto all'intervento di PR + LND, quest'ultima necessaria per la caratterizzazione istologica. La linfoadenectomia eseguita in ogni paziente ha compreso i linfonodi (LN) iliaci esterni, iliaci interni, otturatorie ed iliaci comuni, come da estensione del template per ogni stadio clinico.

È stato eseguito l'esame istopatologico definitivo sul campione asportato per ogni paziente ed esso riporta la sede lobare del tumore primitivo, la percentuale di prostata occupata da neoplasia, il Gleason Score con l'ISUP grade corrispondente, l'eventuale invasione di capsula, vescichette seminali e l'eventuale presenza di malattia per gruppo nodale specifico da ciascun lato.

Oltre ai dati preoperatori di stadiazione, sono disponibili anche i dati sul decorso post-operatorio, eventuali complicanze e trattamento associato, la cistografia di controllo e il

successivo follow up, comprendente il PSA, la qualità della continenza ed eventuali erezioni.

Per stimare l'affidabilità della PET PSMA nella valutazione preoperatoria linfonodale sono stati calcolati i valori di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN) e accuratezza (AUC) di tale metodica. Nel calcolo di questi valori si è adottato come standard di riferimento l'esame istologico definitivo dei linfonodi asportati durante LND.

I parametri sopra riportati sono stati calcolati anche per la mpMRI, al fine di mettere a confronto i due tipi di imaging ed osservarne la differenza di accuratezza.

Si sono, inoltre, suddivisi i pazienti dello studio in tre sottogruppi in base alla classe di rischio della malattia: un gruppo con CaP a rischio intermedio, uno con CaP a rischio alto e uno con malattia localmente avanzata. Per ognuno di questi sottogruppi è stata calcolata la sensibilità, la specificità, il VPP, il VPN e il valore di accuratezza di PET PSMA e mpMRI, effettuando un confronto tra le due indagini all'interno di ogni classe.

METODI STATISTICI

I dati raccolti sull'imaging e sull'esame istologico sono stati trattati utilizzando le metodologie della statistica descrittiva.

Le variabili continue sono state descritte attraverso il valore della mediana, espresso all'interno di un range interquartile (IQR) di variazione, mentre le variabili categoriche sono state descritte come numero in percentuale (N° %). I valori della mediana, per ogni variabile continua, e i valori in percentuale, per ogni variabile categorica, sono stati calcolati sia globalmente considerando tutti i pazienti, sia per ciascuna delle tre classi di rischio di CaP.

I valori di sensibilità, specificità, VPP e VPN di PET PSMA, con relativi intervalli di confidenza (95% CI), sono stati calcolati con il linguaggio di programmazione R [127], il quale è stato utilizzato per calcolare anche l'accuratezza assoluta (ACC-accuracy), considerando il numero di veri positivi (VP) e veri negativi (VN) sul totale dei pazienti studiati con tale metodica. Un altro parametro che è stato estrapolato è lo Youden J o AUC (Area Under the Curve), ovvero un indice statistico che riassume l'esecuzione di una prova diagnostica. Tali misure sono state ripetute anche al fine di confrontare le performances di PET PSMA e mpMRI nelle diverse classi di rischio.

I valori di sensibilità e specificità globali sono stati anche rappresentati sottoforma di istogrammi, riportando, sia per la PET PSMA che per la mpMRI, la percentuale di veri positivi (VP) e falsi positivi (FP) tra i pazienti considerati dall'imaging come cN1.

RISULTATI

La popolazione dello studio comprende 45 pazienti con diagnosi di CaP, sottoposti a staging preoperatorio locale e nodale per mezzo della mpMRI e della PET PSMA.

A proposito delle caratteristiche generali della popolazione (riportate in Tabella 1), l'età mediana all'intervento è pari a 68 anni, mentre il PSA preoperatorio mediano corrisponde a 9 ng/mL, con un range da 6 a 16. La classe di rischio per ciascun soggetto è stata identificata attraverso l'EAU Risk Groups 2021 ed i pazienti con CaP a intermedio rischio sono risultati essere 19, quelli con CaP ad alto rischio 12 e quelli con malattia localmente avanzata 14. È stato inoltre calcolato il nomogramma di Gandaglia (Briganti 2018), il quale permette di valutare il rischio di invasione nodale, considerando come cut off il 5%. Il valore mediano di quest'ultimo è 21, con un range compreso tra 11 e 32 e si può notare come tale valore aumenti passando dai gruppi a rischio intermedio a quelli a rischio più alto.

Tab. 1	N	Overall N = 45	Intermediate N = 19 (42%)	High risk N = 12 (27%)	Locally advanced N = 14 (31%)	p-value
Età - anni (IQR)	45	68.0 (63.0 - 71.0)	67.0 (63.0 - 70.0)	69.0 (66.2 - 71.2)	66.5 (63.2 - 68.8)	0.4
Charlson SCORE N° (%)	45					0.12
2		9 (20%)	5 (26%)	1 (8.3%)	3 (21%)	
3		11 (24%)	7 (37%)	4 (33%)	0 (0%)	
4		15 (33%)	4 (21%)	4 (33%)	7 (50%)	
5		10 (22%)	3 (16%)	3 (25%)	4 (29%)	
PSA preop. - ng/mL (IQR)	45	9 (6 - 16)	6 (6 - 9)	13 (9 - 26)	9 (7 - 15)	0.051
DRE N° (%)	45					0.3
neg.		26 (58%)	14 (74%)	7 (58%)	5 (36%)	
sospetta dx		6 (13%)	2 (11%)	2 (17%)	2 (14%)	
sospetta sin		10 (22%)	3 (16%)	2 (17%)	5 (36%)	
sospetta bilat.		3 (6.7%)	0 (0%)	1 (8.3%)	2 (14%)	
EAU RISK GROUPS N° (%)	45					<0.001
localiz. rischio intermedio		19 (42%)	19 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	
localiz. alto rischio		12 (27%)	0 (0%)	12 (100%)	0 (0%)	
localmente avanzato		14 (31%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (100%)	
Briganti 2018 - (IQR)	41	21 (11 - 32)	10 (7 - 16)	26 (22 - 33)	32 (22 - 56)	<0.001

Tabella 1 - Caratteristiche generali popolazione in studio

IQR – Range interquartile

Nella seguente tabella (Tabella 2) sono indicati i dati sulla biopsia prostatica. I soggetti con un Gleason Score (GS) totale di 7, che corrisponde a un rischio intermedio, sono il 73%, ovvero la maggioranza. I pazienti con GS totale corrispondente a 8 e 9, invece, sono rispettivamente il 20% ed il 6.7% del totale e appartengono ai gruppi di CaP a rischio alto e localmente avanzato.

Tab. 2	N	Overall N = 45	Intermediate N = 19 (42%)	High risk N = 12 (27%)	Locally advanced N = 14 (31%)	p-value
Biopsia N° (%)	45					0.10
transperineale mapping random		4 (8.9%)	0 (0%)	2 (17%)	2 (14%)	
transrettale fusion		28 (62%)	15 (79%)	4 (33%)	9 (64%)	
transrettale mapping random		11 (24%)	3 (16%)	5 (42%)	3 (21%)	
transrettale cognitive		2 (4.4%)	1 (5.3%)	1 (8.3%)	0 (0%)	
prelievi tot - (IQR)	45	13.0 (12.0 - 14.0)	14.0 (11.5 - 15.0)	12.0 (11.0 - 13.0)	13.5 (12.0 - 14.0)	0.5
prelievi target tot - (IQR)	45	3.00 (0.00 - 5.00)	4.00 (3.00 - 6.00)	0.00 (0.00 - 3.25)	3.00 (0.25 - 4.00)	0.018
prelievi target pos. - (IQR)	45	2.00 (0.00 - 4.00)	3.00 (1.50 - 4.00)	0.00 (0.00 - 2.00)	3.00 (0.25 - 4.00)	0.079
prelievi pos. dx non target - (IQR)	45	2.00 (0.00 - 4.00)	2.00 (0.00 - 3.50)	4.00 (1.50 - 4.25)	2.00 (0.00 - 4.75)	0.5
prelievi pos. sin non target - (IQR)	45	3.00 (1.00 - 4.00)	2.00 (0.00 - 3.00)	3.50 (1.00 - 6.00)	3.00 (2.00 - 4.00)	0.12
Gleason I N° (%)	45					0.4
3		11 (24%)	6 (32%)	1 (8.3%)	4 (29%)	
4		34 (76%)	13 (68%)	11 (92%)	10 (71%)	
Gleason II N° (%)	45					0.084
3		22 (49%)	13 (68%)	3 (25%)	6 (43%)	
4		20 (44%)	6 (32%)	7 (58%)	7 (50%)	
5		3 (6.7%)	0 (0%)	2 (17%)	1 (7.1%)	
GS totale N° (%)	45					<0.001
7		33 (73%)	19 (100%)	4 (33%)	10 (71%)	
8		9 (20%)	0 (0%)	6 (50%)	3 (21%)	
9		3 (6.7%)	0 (0%)	2 (17%)	1 (7.1%)	

Tabella 2 – Biopsia prostatica

IQR – Range interquartile

In relazione ai dati sulla PET PSMA, nel caso della lesione primitiva (Tabella 3), sono stati indicati la sede lobare di localizzazione e il sector map, ovvero la sede specifica di captazione del PSMA all'interno del parenchima prostatico, e l'eventuale interessamento delle vescicole seminali, sapendo che la PET PSMA è un'indagine poco accurata per la valutazione di quest'ultime. Nonostante ciò, su quest'ultimo punto è interessante notare che solo nei pazienti con CaP localmente avanzato si osserva un'infiltrazione delle vescicole a destra (3 pazienti), a sinistra (2 pazienti) e bilaterale (1 paziente). Per la lesione primitiva è stato riportato il SUVmax, parametro che quantifica la captazione del radiotracciante: il valore mediano di SUVmax è pari a 10 con un range

tra 7 e 16 e si osserva una differenza significativa tra la classe di rischio intermedio, in cui il SUVmax corrisponde a 8, e le classi a rischio alto e localmente avanzato, in cui è 14 e 12, rispettivamente. I pazienti con presunta positività linfonodale sono 11, corrispondenti al 24%.

Tab. 3	N	Overall N = 45	Intermediate N = 19 (42%)	High risk N = 12 (27%)	Locally advanced N = 14	p-value
n° lesioni - (IQR)	45	1.00 (1.00 - 1.00)	1.00 (1.00 - 1.50)	1.00 (1.00 - 1.25)	1.00 (1.00 - 1.00)	>0.9
sede lobare N° (%)	45					0.8
dx		14 (31%)	7 (37%)	3 (25%)	4 (29%)	
sin		14 (31%)	7 (37%)	3 (25%)	4 (29%)	
bilat.		17 (38%)	5 (26%)	6 (50%)	6 (43%)	
Sector map N° (%)	43					>0.9
PZ ant.		3 (7.0%)	1 (5.6%)	1 (9.1%)	1 (7.1%)	
PZ postero-med.		18 (42%)	7 (39%)	4 (36%)	7 (50%)	
PZ postero-lat.		15 (35%)	7 (39%)	4 (36%)	4 (29%)	
TZ ant.		5 (12%)	2 (11%)	2 (18%)	1 (7.1%)	
AFS dx		1 (2.3%)	1 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)	
AFS sin		1 (2.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7.1%)	
SUVmax lesione - (IQR)	44	10 (7 - 16)	8 (6 - 15)	14 (10 - 16)	12 (8 - 20)	0.2
vescicole seminali N° (%)	45					0.037
neg.		36 (80%)	18 (95%)	10 (83%)	8 (57%)	
dx		4 (8.9%)	1 (5.3%)	0 (0%)	3 (21%)	
sin		4 (8.9%)	0 (0%)	2 (17%)	2 (14%)	
bilat.		1 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7.1%)	
linfonodi	45					0.12
neg.		34 (76%)	17 (89%)	7 (58%)	10 (71%)	
pos.		11 (24%)	2 (11%)	5 (42%)	4 (29%)	

Tabella 3 – Dati su lesione primitiva e linfonodi PET PSMA

IQR – Range interquartile

In Tabella 4 sono riportati i dati relativi alla mpMRI. Emerge, dalla tabella soprariportata, come le lesioni primitive dotate di PIRADS 5, e quindi con maggiore probabilità di natura maligna, nel CaP localmente avanzato siano quasi il doppio di quelle rispettivamente a rischio intermedio e a rischio alto. Un dato interessante si può evidenziare nella capacità di detection linfonodale della mpMRI: infatti, a destra risultano solamente 3 linfonodi sospetti, rilevati esclusivamente nel CaP localmente avanzato, mentre a sinistra sono presenti 2 linfonodi sospetti, uno per il gruppo a rischio alto e uno per il gruppo localmente avanzato.

Tab. 4	N	Overall N = 45	Intermediate, N = 19 (42%)	High risk, N = 12 (27%)	Locally advanced N = 14 (31%)	p-value
n° lesioni - (IQR)	42	1.00 (1.00 - 2.00)	1.00 (1.00 - 2.00)	1.00 (1.00 - 1.75)	1.00 (1.00 - 1.00)	0.6
Sede lobare N° (%)	42					0.075
dx		16 (38%)	7 (39%)	7 (70%)	2 (14%)	
sin		19 (45%)	8 (44%)	3 (30%)	8 (57%)	
bilat		7 (17%)	3 (17%)	0 (0%)	4 (29%)	
Sector map N° (%)	42					0.8
PZ ant.		4 (9.5%)	2 (11%)	1 (10%)	1 (7.1%)	
PZ postero-med.		16 (38%)	7 (39%)	2 (20%)	7 (50%)	
PZ postero-lat.		17 (40%)	7 (39%)	6 (60%)	4 (29%)	
TZ ant.		3 (7.1%)	1 (5.6%)	1 (10%)	1 (7.1%)	
AFS dx		1 (2.4%)	1 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)	
AFS sin		1 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7.1%)	
PIRADS N° (%)	42					0.021
3		3 (7.1%)	2 (11%)	1 (10%)	0 (0%)	
4		13 (31%)	9 (50%)	3 (30%)	1 (7.1%)	
5		26 (62%)	7 (39%)	6 (60%)	13 (93%)	
Vescicole seminali N° (%)	42					0.024
neg.		37 (88%)	18 (100%)	10 (100%)	9 (64%)	
dx		2 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (14%)	
sin		2 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (14%)	
bilat.		1 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7.1%)	
capsula N° (%)	42					<0.001
neg.		21 (50%)	16 (89%)	5 (50%)	0 (0%)	
pos.		21 (50%)	2 (11%)	5 (50%)	14 (100%)	
LN Dx N° (%)	42					0.042
neg.		39 (93%)	18 (100%)	10 (100%)	11 (79%)	
pos.		3 (7.1%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (21%)	
LN sin N° (%)	42					0.3
neg.		40 (95%)	18 (100%)	9 (90%)	13 (93%)	
pos.		2 (4.8%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (7.1%)	

Tabella 4 – Reperti mpMRI

IQR – Range interquartile

In Tabella 5 si possono osservare i dati intraoperatori della RARP + LND. Per tutti i pazienti è stata eseguita la linfoadenectomia e nella maggior parte dei casi quest'ultima ha compreso i linfonodi iliaci esterni, iliaci interni ed otturatori, ovvero il template linfo nodale standard che si asporta in corso di RARP. L'estensione della linfoadenectomia alle stazioni iliache comuni e presacrali è stata effettuata, rispettivamente, in 10 pazienti (22%) in un caso e in 3 (7%) pazienti nell'altro. In particolare, l'estensione della dissezione nodale all'iliaca comune si osserva in 6 pazienti ad alto rischio e solamente in 2 a rischio intermedio, mentre i linfonodi presacrali sono stati asportati soltanto in 2 soggetti con CaP ad alto rischio e in uno localmente avanzato.

Tab. 5	N	Overall N = 45	Intermediate N = 19 (42%)	High risk N = 12 (27%)	Locally advanced N = 14 (31%)	p-value
LND pelvica N° (%)	45					
sì		45 (100%)	19 (100%)	12 (100%)	14 (100%)	
LND ottur. N° (%)	45					0.3
no		1 (2.2%)	0 (0%)	1 (8.3%)	0 (0%)	
sì		44 (98%)	19 (100%)	11 (92%)	14 (100%)	
LND iliaca est. N° (%)	45					
sì		45 (100%)	19 (100%)	12 (100%)	14 (100%)	
LND iliaca int. N° (%)	45					0.9
no		7 (16%)	3 (16%)	1 (8.3%)	3 (21%)	
sì		38 (84%)	16 (84%)	11 (92%)	11 (79%)	
LND iliaca com. N° (%)	45					0.046
no		35 (78%)	17 (89%)	6 (50%)	12 (86%)	
sì		10 (22%)	2 (11%)	6 (50%)	2 (14%)	
LND presacr. N° (%)	45					0.11
no		42 (93%)	19 (100%)	10 (83%)	13 (93%)	
sì		3 (6.7%)	0 (0%)	2 (17%)	1 (7.1%)	
Nerve sparing N° (%)	45					0.003
no		22 (49%)	4 (21%)	11 (92%)	7 (50%)	
dx		10 (22%)	5 (26%)	0 (0%)	5 (36%)	
sin		4 (8.9%)	3 (16%)	0 (0%)	1 (7.1%)	
bilat.		9 (20%)	7 (37%)	1 (8.3%)	1 (7.1%)	
Complicanze intraop. N° (%)	45					>0.9
no		43 (96%)	18 (95%)	12 (100%)	13 (93%)	
sì		2 (4.4%)	1 (5.3%)	0 (0%)	1 (7.1%)	
Tipo di complicanza N° (%)	45					0.8
nessuna		43 (96%)	18 (95%)	12 (100%)	13 (93%)	
lacerazione vescica		1 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7.1%)	
lesione vascolare		1 (2.2%)	1 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Terapia complicanze N° (%)	45					>0.9
nessuna		43 (96%)	18 (95%)	12 (100%)	13 (93%)	
chirurgia		2 (4.4%)	1 (5.3%)	0 (0%)	1 (7.1%)	

Tabella 5 – Dati intraoperatori

In Tabella 6 sono riportati i dati relativi all'esame istologico definitivo sui linfonodi asportati, insieme al pT ed al pN. I pazienti con malattia pN+ sono 12 (27%) e, di questi, la maggior parte (42%) appartengono al gruppo con CaP ad alto rischio, il 29% appartiene ai localmente avanzati e solamente il 16% rientra nel sottogruppo che è stato categorizzato come a rischio intermedio.

Tab. 6	N	Overall N = 45	Intermediate N = 19 (42%)	High risk N = 12 (27%)	Locally advanced N = 14 (31%)	p-value
LN asportati Dx - (IQR)	45	10.0 (7.0 - 12.0)	9.0 (5.5 - 10.0)	12.0 (10.0 - 17.0)	10.0 (6.8 - 15.0)	0.013
LN asportati Sin - (IQR)	45	8.00 (6.00 - 12.00)	8.00 (6.00 - 9.00)	8.50 (6.00 - 11.50)	10.00 (8.25 - 12.75)	0.2
LN asportati totali - (IQR)	45	18 (14 - 24)	15 (14 - 18)	22 (16 - 26)	22 (18 - 26)	0.037
pT N° (%)	45					0.12
pT2a		3 (6.7%)	1 (5.3%)	1 (8.3%)	1 (7.1%)	
pT2c		16 (36%)	11 (58%)	3 (25%)	2 (14%)	
pT3a		11 (24%)	4 (21%)	2 (17%)	5 (36%)	
pT3b		15 (33%)	3 (16%)	6 (50%)	6 (43%)	
pN N° (%)	45					0.3
pN0		33 (73%)	16 (84%)	7 (58%)	10 (71%)	
pN1		12 (27%)	3 (16%)	5 (42%)	4 (29%)	

Tabella 6 – Esame istologico linfonodi

IQR – Range interquartile

La tabella seguente permette di riassumere i valori di accuratezza della PET PSMA nella valutazione dei linfonodi regionali in un setting preoperatorio. Come si può notare, la sensibilità, la specificità e l'AUC presentano valori significativi.

	PSMA PET
Sensibilità	66.7% (95% CI 34.9-90.1)
Specificità	90.9% (95% CI 75.7-98.1)
PPV	72.7%
NPV	88.2%
ACC	84.4%
AUC	78.8% (95% CI 75.8-81.6)

Tabella 7 – Dati di accuratezza della PET PSMA ACC=accuracy AUC=Youden J

I seguenti dati, riportati in Tabella 8, fanno riferimento invece al confronto globale tra PET PSMA e mpMRI e si può osservare come tali parametri siano tutti maggiori nella PET PSMA, ad eccezione del valore di specificità, che risulta essere lo stesso per entrambe le indagini.

	PSMA PET	MRI
Sensibilità	66.7% (95% CI 34.9-90.1)	8.3% (95% CI 0.2-38.5)
Specificità	90.9% (95% CI 75.7-98.1)	90.9% (95% CI 75.7-98.1)
PPV	72.7%	25.0%
NPV	88.2%	73.2%
ACC	84.4%	68.9%
AUC	78.8% (95% CI 75.8-81.6)	49.6% (95% CI 46.1-53.2)

Tab. 8 - Confronto globale accuratezza PET PSMA-mpMRI ACC=accuracy AUC=Youden J

In particolare, appare chiara dal seguente istogramma la netta differenza che sussiste tra PET PSMA e mpMRI in merito alle percentuali di pazienti veri positivi (VP) e pazienti falsi positivi (FP). I VP corrispondono al 67% per la PET e a poco meno del 10% per la mpMRI, mentre i FP corrispondono al 33% per la PET e al 91% per la mpMRI.

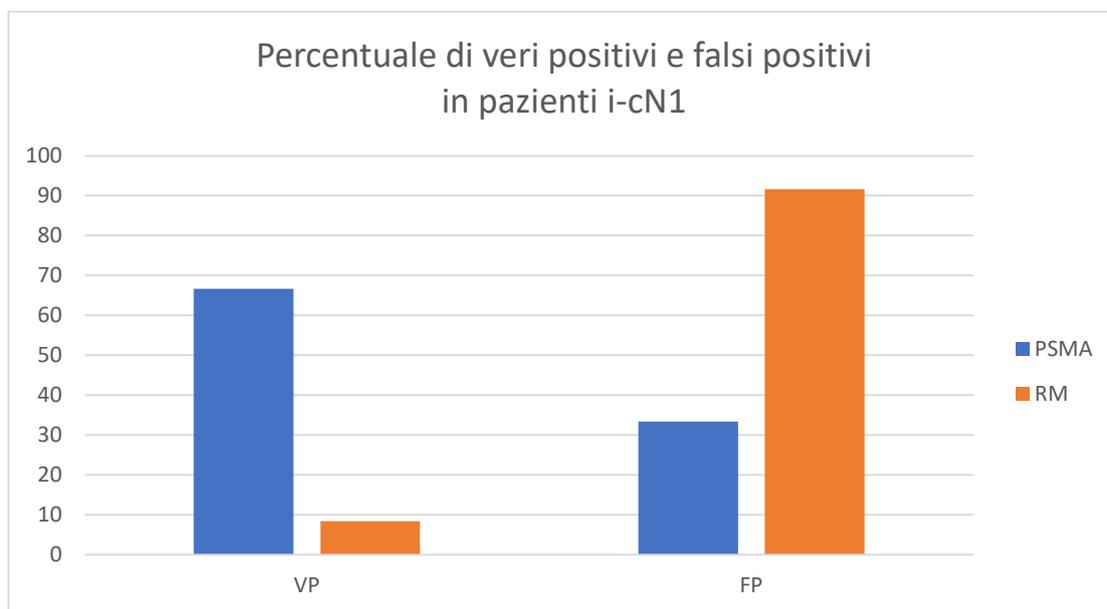


Figura 1 – Istogrammi che mostrano, a confronto tra PET PSMA e mpMRI, la differenza tra VP e FP

Le seguenti tabelle, invece, riportano una comparazione tra i parametri di sensibilità, specificità, VPP, VPN e AUC dei due tipi di PET PSMA e mpMRI nelle diverse classi di rischio del CaP considerate. Si può notare come i valori di sensibilità, VPP, VPN e AUC, per la PET PSMA, incrementino in linea con l'aumento del rischio CaP-correlato e siano comunque superiori a quelli della mpMRI in ciascun sottogruppo.

In particolare, nel gruppo di pazienti con CaP localizzato a rischio intermedio (Tabella 9) la PET PSMA ha dimostrato una sensibilità del 33.3% e un'AUC del 63.5%, entrambe superiori a quelle della mpMRI (AUC del 50%). In aggiunta, anche il VPP (50%) e il VPN (88.2%) della PET PSMA sono superiori a quelli della mpMRI. Tutto ciò evidenzia come, nel CaP a rischio intermedio, la PET abbia migliore accuratezza della mpMRI nella detection linfonodale.

	PSMA PET	MRI
Sensibilità	33.3% (95% CI 0.8-90.6)	0% (95% CI 0-70.7)
Specificità	93.8% (95% CI 69.7-99.8)	100% (95% CI 79.4-1)
PPV	50.0%	nc
NPV	88.2%	84.0%
ACC	84.2%	84.2%
AUC	63.5% (95% CI 53.1-73.1)	50% (95% CI 39.6-60.3)

Tab. 9 - Confronto accuratezza PET PSMA-mpMRI CaP localizzato a intermedio rischio

ACC=accuracy AUC=Youden J

In caso di CaP localizzato ad alto rischio, invece, la sensibilità della PET PSMA, superiore rispetto a quella della mpMRI, è significativamente aumentata (80%) e vi è una specificità sovrapponibile (85.7% vs 93.8%) rispetto al gruppo a rischio intermedio. Il VPP e il VPN sono rispettivamente pari all'80% e 85.7%, l'uno più elevato della classe di rischio precedente e l'altro sostanzialmente sovrapponibile, ma comunque entrambi maggiori del VPP e del VPN della mpMRI. L'AUC, in questo caso, si

presenta più alta di quella corrispondente alla mpMRI (82.9% vs 42.8%, rispettivamente).

	PSMA PET	MRI
Sensibilità	80% (95% CI 28.3-99.5)	0% (95% CI 0-52.2)
Specificità	85.7% (95% CI 42.1-99.6)	85.7% (95% CI 42.1-99.6)
PPV	80.0%	nc
NPV	85.7%	54.5%
ACC	83.3%	50.0%
AUC	82.9% (95% CI 72-90.8)	42.8% (95% CI 31.1-55.2)

Tab. 10 - Confronto accuratezza PET PSMA-mpMRI CaP localizzato ad alto rischio

ACC=accuracy AUC=Youden J

All'interno della classe di soggetti con CaP localmente avanzato, i valori di sensibilità e specificità (75% e 90%) della PET PSMA sono superiori o comparabili a quelli degli altri sottogruppi. Anche in questa classe di rischio sensibilità, specificità, VPP, VPN e AUC (82.5%) risultano maggiori rispetto ai corrispettivi parametri della mpMRI.

	PSMA PET	MRI
Sensibilità	75% (95% CI 19.4-99.3)	25% (95% CI 0.6-80.6)
Specificità	90% (95% CI 72.4-90.1)	80% (95% CI 44.4-97.5)
PPV	75.0%	33.3%
NPV	90.0%	72.7%
ACC	85.7%	64.3%
AUC	82.5% (95% CI 72.4-90.1)	52.5% (95% CI 41.0-63.8)

Tab. 11 - Confronto accuratezza PET PSMA-mpMRI CaP localmente avanzato

ACC=accuracy AUC=Youden J

DISCUSSIONE

Questo studio mostra come la PET PSMA sia un imaging dotato di una buona accuratezza nel valutare, in un setting preoperatorio, l'eventuale interessamento di malattia a livello linfonodale nei pazienti con CaP ad alto rischio e localmente avanzato. È caratterizzata da alta sensibilità e specificità (66.7% e 90.9% rispettivamente), un VPP del 72.7% e un VPN dell'88.2%, dimostrando come la sua attendibilità sia

promettente. Presenta, inoltre, un'AUC pari al 78.8% e quindi un buon livello di accuratezza. Tuttavia, la PET PSMA si dimostra scarsamente attendibile nello staging linfonodale della malattia a rischio intermedio, poiché presenta una sensibilità pari al 33.3%, un VPP del 50% e un'AUC pari al 63.5%, valori che non giustificano, in tale condizione clinica, l'utilizzo di questa metodica.

Hofman et al, nel trial proPSMA [76], hanno dimostrato come la PET PSMA, nel CaP ad alto rischio, presenti un'accuratezza del 92% rispetto al 65% dell'imaging convenzionale. Osservando i dati di confronto globale tra mpMRI e PET PSMA sull'N-staging nel CaP a intermedio e alto rischio, si è riscontrata un'accuratezza del 78.8% per la PET e del 49.6% per la mpMRI e quindi una differenza tra le due metodiche del 29%, sovrapponibile a quella riscontrata da Hofman. Nel proPSMA la PET ha dimostrato avere una sensibilità pari all'85%, comparata al 38% dell'imaging convenzionale, mentre nel presente studio la sensibilità della PET PSMA è risultata essere pari al 66.7%, contro l'8.3% della mpMRI, denotando una simile differenza di sensibilità tra i due studi. Le specificità della PET e dell'imaging convenzionale calcolate nel proPSMA sono risultate pari al 98% e al 91% rispettivamente, e quindi sostanzialmente sovrapponibili, così come nel presente studio, in cui sono stati rilevati valori di specificità per la PET PSMA e la mpMRI del 90.9%. Il VPP e il VPN ottenuti per la PET PSMA, nel presente lavoro, sono del 72.7% e del 88.2%, comparati, con il 25% ed il 73.2% della mpMRI, rispettivamente. I dati di AUC, sensibilità e specificità del trial proPSMA sono sovrapponibili a quelli del presente studio, dal momento che, in quest'ultimo, sono stati inclusi anche pazienti ad alto rischio e con CaP localmente avanzato.

Osservando i dati ottenuti nei diversi gruppi di rischio, è evidente come l'AUC della PET PSMA aumenti chiaramente dalla classe di CaP a rischio intermedio (63.5%) a quelle di CaP ad alto rischio (82.9%) e CaP localmente avanzato (82.5%), dove sono sovrapponibili. In modo simile a quanto avviene per l'AUC, anche la sensibilità incrementa dalla classe a rischio intermedio (33.3%) a quella di CaP ad alto rischio e localmente avanzato (80% e 75%), suggerendo come il grado di raccomandazione della PET PSMA aumenti in proporzione ai caratteri di rischio del tumore stesso.

I punti di forza di questo studio sono rappresentati dal fatto che si tratta di un lavoro condotto tramite un disegno interamente prospettico e dal fatto che, per ogni paziente che è stato operato, è stato fatto un confronto tra l'esame istopatologico definitivo e l'indagine PET PSMA sui linfonodi asportati. La limitazione principale è il basso

numero campionario dei pazienti arruolati, cosa che potrebbe aver condizionato negativamente la forza statistica dello studio.

CONCLUSIONI

In conclusione, le evidenze permettono di riconoscere che la PET PSMA potrebbe essere raccomandata nella stadiazione linfonodale preoperatoria nei CaP ad alto rischio e localmente avanzati, mentre, in caso di malattia a rischio intermedio, la PET PSMA non è in grado di fornire dati per una stadiazione sufficientemente accurata. Nel CaP a rischio intermedio è preferibile valutare il rischio di invasione linfonodale in base agli elementi clinici disponibili e ai nomogrammi.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136: E359.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25220842>
2. Haas, G.P., et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*, 2008. 15: 3866.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18304396>
3. Bell, K.J., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 2015. 137: 1749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25821151>
4. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. 30: 143. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22116601>
5. Jansson, K.F., et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 656.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386193>
6. Bell, K.J., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 2015. 137: 1749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25821151>

7. Castro, E., et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2015. 68: 186. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454609>
8. Esposito, K., et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: metaanalysis. *J Endocrinol Invest*, 2013. 36: 132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23481613>
9. Zhao, J., et al. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 2016. 16: 845. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27842506>
10. Islami, F., et al. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol*, 2014. 66: 1054. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25946735>
11. Robbins e Cotran. *Le basi patologiche delle malattie. Patologia generale*. Ed. Edra, 2017
12. Brierley, J.D., et al., *TNM classification of malignant tumors*. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017. <https://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources>
13. Van Leenders, G., et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2020. 44: e87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459716>
14. Grossman, D.C., et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 2018. 319: 1901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2680553>
15. Fenton, J.J., et al. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*, 2018. 319: 1914. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801018>
16. Ilic, D., et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: Cd004720. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440794>
17. Hugosson, J., et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2019. 76: 43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30824296>
18. Loeb, S., et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol*, 2006. 175: 902. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469576>

19. Martin, R.M., et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018. 319: 883. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509864>
20. Gelfond, J., et al. Intermediate-Term Risk of Prostate Cancer is Directly Related to Baseline Prostate Specific Antigen: Implications for Reducing the Burden of Prostate Specific Antigen Screening. *J Urol*, 2015. 194: 46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25686543>
21. Thompson, I.M., et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*, 2004. 350: 2239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15163773>
22. Carter, H.B., et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 1992. 267: 2215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1372942>
23. Schmid, H.P., et al. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostatespecific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*, 1993. 71: 2031. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7680277>
24. Rouviere, O., et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470502>
25. Bratan, F., et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*, 2013. 23: 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23494494>
26. Drost, F.H., et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 4: CD012663. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022301>
27. Turkbey, B., et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*, 2019. 76: 340. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898406>
28. Roobol, M.J., et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol*, 2010. 57: 79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19733959>

29. Eastham, J.A., et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*, 2003. 289: 2695.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771116>
30. Kasivisvanathan, V., et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, 2018. 378: 1767.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29552975>
31. Van der Leest, M., et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*, 2019. 75: 570. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30477981>
32. De Rooij, M., et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016. 70: 233. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215604>
33. Jager, G.J., et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol*, 1996. 166: 845.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8610561>
34. Dell'Oglio, P., et al. Impact of multiparametric MRI and MRI-targeted biopsy on pre-therapeutic risk assessment in prostate cancer patients candidate for radical prostatectomy. *World J Urol*, 2019. 37: 221.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29948044>
35. Wang, L., et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology*, 2004. 232: 133.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15166321>
36. D'Amico, A.V., et al. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2000. 164: 759.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953141>
37. Engelbrecht, M.R., et al. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Eur Urol*, 2001. 40: 300.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11684846>
38. Abuzallouf, S., et al. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*, 2004. 171: 2122.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126770>

39. Kiss, B., et al. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. *Urology*, 2016. 96: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966038>
40. Harisinghani, M.G., et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003. 348: 2491. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12815134>
41. Thoeny, H.C., et al. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusionweighted MR imaging. *Radiology*, 2014. 273: 125. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24893049>
42. Briganti, A., et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*, 2012. 61: 480. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078338>
43. Gandaglia, G., et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2017. 72: 632. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412062>
44. Van den Bergh, L., et al. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. *Urol Oncol*, 2015. 33: 109 e23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655681>
45. Wu, H., et al. Diagnostic Performance of (68)Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Mens Health*, 2020. 38: 208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31081294>
46. Saeter, T., et al. Intraductal Carcinoma of the Prostate on Diagnostic Needle Biopsy Predicts Prostate Cancer Mortality: A Population-Based Study. *Prostate*, 2017. 77: 859. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240424>
47. Ayyathurai, R., et al. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urol Int*, 2006. 76: 209. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16601380>
48. Gutzeit, A., et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *Skeletal Radiol*, 2010. 39: 333. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20205350>

49. Corfield, J., et al. (68)Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol*, 2018. 36: 519.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29344682>
50. Roach, P.J., et al. The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med*, 2018. 59: 82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646014>
51. Cornford, P., et al. Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Scans Before Curative Treatment: Ready for Prime Time? *Eur Urol*, 2020. 78: e125. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624287>
52. Ploussard, G., et al. Predictive factors of oncologic outcomes in patients who do not achieve undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*, 2013. 190: 1750. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23643600>
53. Wiegel, T., et al. Prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy as a predictive factor of clinical relapse-free survival and overall survival: 10-year data of the ARO 96-02 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. 91: 288. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25445556>
54. Moreira, D.M., et al. Natural history of persistently elevated prostate specific antigen after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *J Urol*, 2009. 182: 2250. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758614>
55. Spratt, D.E., et al. Performance of a Prostate Cancer Genomic Classifier in Predicting Metastasis in Men with Prostate-specific Antigen Persistence Postprostatectomy. *Eur Urol*, 2018. 74: 107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29233664>
56. Ceci, F., et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent prostate cancer: efficacy in different clinical stages of PSA failure after radical therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. 46: 31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25975367>
57. Rauscher, I., et al. Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for (68)Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2018. 73: 656.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358059>
58. Meijer, D., et al. Biochemical Persistence of Prostate-specific Antigen after Robot-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Tumor localizations using

- PSMA PET/CT imaging. *J Nucl Med*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33158904>
59. Stephenson, A.J., et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3973. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16921049>
 60. Roach, M., 3rd, et al. 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. 65: 965.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16798415>
 61. Tilki, D., et al. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *Eur Urol*, 2019. 75: 896.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955970>
 62. Beresford, M.J., et al. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010. 22: 46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19948393>
 63. Fuccio, C., et al. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. *Eur J Radiol*, 2012. 81: e893.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22621862>
 64. Treglia, G., et al. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*, 2014. 52: 725.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24310773>
 65. Castellucci, P., et al. Early Biochemical Relapse After Radical Prostatectomy: Which Prostate Cancer Patients May Benefit from a Restaging 11C-Choline PET/CT Scan Before Salvage Radiation Therapy? *J Nucl Med*, 2014. 55: 1424.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935990>
 66. Nanni, C., et al. (18)F-FACBC (anti-1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. 43: 1601.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26960562>
 67. Morigi, J.J., et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After

- Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*, 2015. 56: 1185. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26112024>
68. Afshar-Oromieh, A., et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. 41: 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24072344>
69. Caroli, P., et al. (68)Ga-PSMA PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after radical treatment: prospective results in 314 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. 45: 2035. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29922948>
70. Fendler, W.P., et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2019. 5: 856. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30920593>
71. Roach, P.J., et al. The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med*, 2018. 59: 82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646014>
72. Luiting, H.B., et al. Use of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of recurrence after radical prostatectomy: an overview of the current literature. *BJU Int*, 2020. 125: 206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31680398>
73. Perera, M., et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2020. 77: 403. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27363387>
74. Sonni I, Felker ER, Lenis AT, Sisk AE, Bahri S, Allen-Auerbach M, Armstrong WR, Suvannarerg V, Tubtawee T, Grogan T, Elashoff D, Eiber M, Raman SS, Czernin J, Reiter RE, Calais J. Head-to-Head Comparison of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT and mpMRI with a Histopathology Gold Standard in the Detection, Intraprostatic Localization, and Determination of Local Extension of Primary Prostate Cancer: Results from a Prospective Single-Center Imaging Trial. *J Nucl Med*. 2022 Jun;63(6):847-854. doi: 10.2967/jnumed.121.262398. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34649942.
75. Woo S, Ghafoor S, Becker AS, Han S, Wibmer AG, Hricak H, Burger IA, Schöder H, Vargas HA. Prostate-specific membrane antigen positron emission

- tomography (PSMA-PET) for local staging of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Hybrid Imaging*. 2020 Sep 9;4(1):16. doi: 10.1186/s41824-020-00085-9. PMID: 34191215; PMCID: PMC8218057.
76. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, Rutherford N, Martin JM, Frydenberg M, Shakher R, Wong LM, Taubman K, Ting Lee S, Hsiao E, Roach P, Nottage M, Kirkwood I, Hayne D, Link E, Marusic P, Matera A, Herschtal A, Iravani A, Hicks RJ, Williams S, Murphy DG; proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020 Apr 11;395(10231):1208-1216. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7. Epub 2020 Mar 22. PMID: 32209449.
 77. Tu X, Zhang C, Liu Z, Shen G, Wu X, Nie L, Chang T, Xu H, Bao Y, Yang L, Wei Q. The Role of ⁶⁸Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph Node Staging in Intermediate/High Risk Patients With Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020 Aug 18;10:1365. doi: 10.3389/fonc.2020.01365. PMID: 33014777; PMCID: PMC7461818.
 78. Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. ⁶⁸Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol*. 2018 Apr;36(4):519-527. doi: 10.1007/s00345-018-2182-1. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29344682.
 79. 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;10(11):4231-4240. doi: 10.21037/tau-21-912
 80. Ferraro DA, Rüschoff JH, Muehlematter UJ, Kranzbühler B, Müller J, Messerli M, Husmann L, Hermanns T, Eberli D, Rupp NJ, Burger IA. Immunohistochemical PSMA expression patterns of primary prostate cancer tissue are associated with the detection rate of biochemical recurrence with ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET. *Theranostics*. 2020 May 15;10(14):6082-6094. doi: 10.7150/thno.44584. PMID: 32483440; PMCID: PMC7255040.
 81. Rüschoff JH, Ferraro DA, Muehlematter UJ, Laudicella R, Hermanns T, Rodewald AK, Moch H, Eberli D, Burger IA, Rupp NJ. What's behind ⁶⁸Ga-

- PSMA-11 uptake in primary prostate cancer PET? Investigation of histopathological parameters and immunohistochemical PSMA expression patterns. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Nov;48(12):4042-4053. doi: 10.1007/s00259-021-05501-1. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34386839; PMCID: PMC8484204.
82. Xiang M, Ma TM, Savjani R, Pollom EL, Karnes RJ, Grogan T, Wong JK, Motterle G, Tosoian JJ, Trock BJ, Klein EA, Stish BJ, Dess RT, Spratt DE, Pilar A, Reddy C, Levin-Epstein R, Wedde TB, Lilleby WA, Fiano R, Merrick GS, Stock RG, Demanes DJ, Moran BJ, Huland H, Tran PT, Martin S, Martinez-Monge R, Krauss DJ, Abu-Isa EI, Alam R, Schwen Z, Pisansky TM, Choo CR, Song DY, Greco S, Deville C, McNutt T, DeWeese TL, Ross AE, Ciezki JP, Boutros PC, Nickols NG, Bhat P, Shabsovich D, Juarez JE, Chong N, Kupelian PA, Rettig MB, Zaorsky NG, Berlin A, Tward JD, Davis BJ, Reiter RE, Steinberg ML, Elashoff D, Horwitz EM, Tendulkar RD, Tilki D, Czernin J, Gafita A, Romero T, Calais J, Kishan AU. Performance of a Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography-Derived Risk-Stratification Tool for High-risk and Very High-risk Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 1;4(12):e2138550. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.38550. PMID: 34902034; PMCID: PMC8669522.
 83. Lu-Yao, G.L., et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama*, 2009. 302: 1202.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19755699>
 84. Hayes, J.H., et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*, 2013. 158: 853. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23778902>
 85. Ilic, D., et al. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 9: CD009625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28895658>
 86. Hatzinger, M., et al. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol*, 2012. 43: 228.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23035261>
 87. Mattei, A., et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol*, 2008. 53: 118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17709171>

88. Abdollah, F., et al. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83: 624.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099031>
89. Yu, T., et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS One*, 2016. 11: e0154499.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27171271>
90. Kishan, A.U., et al. Local Failure and Survival After Definitive Radiotherapy for Aggressive Prostate Cancer: An Individual Patient-level Meta-analysis of Six Randomized Trials. *Eur Urol*, 2020. 77: 201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718822>
91. Michalski, J.M., et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2018. 4: e180039.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543933>
92. Dasu, A., et al. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol*, 2012. 51: 963.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22966812>
93. Hocht, S., et al. Hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol*, 2017. 193: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27628966>
94. Bolla, M., et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*, 2010. 11: 1066.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20933466>
95. Ash, D., et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2000. 57: 315.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11104892>
96. Hoskin, P.J., et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol*, 2013. 107: 325. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23773409>
97. Klotz, L., et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, openlabel, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*, 2008. 102: 1531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1903585>

98. Schroder, F.H., et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the “European Organization for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol*, 2004. 45: 457. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15041109>
99. Smith, M.R., et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 2546. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15226323>
100. Beerlage, H.P., et al. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. *Eur Urol*, 2000. 37: 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10671777>
101. Loeb, S., et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol*, 2015. 67: 619. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25457014>
102. Chesnut, G.T., et al. Role of Changes in Magnetic Resonance Imaging or Clinical Stage in Evaluation of Disease Progression for Men with Prostate Cancer on Active Surveillance. *Eur Urol*, 2020. 77: 501. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31874726>
103. Briganti, A., et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*, 2012. 61: 480. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078338>
104. Studer, U.E., et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol*, 2008. 53: 941. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191322>
105. James, N.D., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 387: 1163. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719232>
106. Eastham, J.A., et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*, 2003. 170: 2292. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634399>
107. Vickers, A.J., et al. The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2009. 10: 475. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19342300>

108. Ma, X., et al. Bladder neck preservation improves time to continence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2016. 7: 67463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27634899>
109. Leibel, S.A., et al. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 28: 7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8270461>
110. Joseph, D., et al. Radiation Dose Escalation or Longer Androgen Suppression to Prevent Distant Progression in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data From the TROG 03.04 RADAR Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020. 106: 693. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32092343>
111. Bastian, P.J., et al. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. *Cancer*, 2006. 107: 1265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16900523>
112. Moris, L., et al. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. *Eur Urol*, 2020. 77: 614. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32146018>
113. Ventimiglia, E., et al. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 294. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200844>
114. Thompson, I.M., et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*, 2009. 181: 956. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19167731>
115. Fossati, N., et al. Long-term Impact of Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy in pT3N0 Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Series. *Eur Urol*, 2017. 71: 886. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27484843>
116. Buscariollo, D.L., et al. Long-term results of adjuvant versus early salvage postprostatectomy radiation: A large single-institutional experience. *Pract Radiat Oncol*, 2017. 7: e125. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28274403>
117. Messing, E.M., et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 472. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750497>

118. Van den Broeck, T., et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2019. 75: 967. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342843>
119. Linder, B.J., et al. Early localization of recurrent prostate cancer after prostatectomy by endorectal coil magnetic resonance imaging. *Can J Urol*, 2014. 21: 7283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24978358>
120. Donati, O.F., et al. Multiparametric prostate MR imaging with T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced sequences: are all pulse sequences necessary to detect locally recurrent prostate cancer after radiation therapy? *Radiology*, 2013. 268: 440. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23481164>
121. Abd-Alazeez, M., et al. Multiparametric MRI for detection of radiorecurrent prostate cancer: added value of apparent diffusion coefficient maps and dynamic contrast-enhanced images. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015. 18: 128. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25644248>
122. Boorjian, S.A., et al. Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. *J Urol*, 2009. 182: 2708. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19836762>
123. Carrie, C., et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 1740. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160475>
124. Emmett, L., et al. Treatment Outcomes from (68)Ga-PSMA PET/CT-Informed Salvage Radiation Treatment in Men with Rising PSA After Radical Prostatectomy: Prognostic Value of a Negative PSMA PET. *J Nucl Med*, 2017. 58: 1972. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28747524>
125. Vale, C.L., et al. 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. 396: 1422. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002431>
126. Valle, L.F., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol*, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309278>

127. Shim SR, Kim SJ. Intervention meta-analysis: application and practice using R software. *Epidemiol Health*. 2019;41:e2019008. doi: 10.4178/epih.e2019008. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30999738; PMCID: PMC6545497.

RINGRAZIAMENTI

Un doveroso ringraziamento va al Prof. Borghesi per la sua grande disponibilità e per l'aiuto fornitomi nella stesura di questa tesi.

Ringrazio anche il Dott. Mantica e il Dott. Chierigo che hanno contribuito nell'impostazione e sviluppo di questo lavoro.

Vorrei ringraziare la mia famiglia che mi ha sempre supportato e ha creduto in me ogni giorno.